

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Reith

# **Blutungsraten der endovaskulären Rekanalisations- verfahren beim akuten Schlaganfall**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2013

vorgelegt von Milena Schuhmacher,  
geboren in Trier

To Cosimo Louis Cataldi

Für Nikolas, Mateo, Jamil und Bela

---

1. Zusammenfassung	1
1.1 Blutungsraten bei intraarterieller Lyse und mechanischen Rekanalisationsverfahren beim akuten Schlaganfall	1
1.2 Rates of intracerebral hemorrhage secondary to intraarterial lysis and mechanical recanalization therapies in acute ischemic stroke	3
2. Einführung	6
2.1 Der ischämische Schlaganfall, Definition und Epidemiologie	6
2.2 Grundlagen der Blutversorgung des Gehirns	6
2.3 Pathophysiologie bei zerebraler Ischämie	7
2.4 Das Penumbra-Konzept	8
2.5 Ätiologie und Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls	8
2.6 Risikofaktoren	10
2.7 Diagnostik	10
2.7.1 Klinische Diagnostik	10
2.7.2 Apparative Diagnostik	10
2.8 Therapie des ischämischen Schlaganfalls	11
2.8.1 Schlaganfall als Notfall	11
2.8.2 Allgemeine Therapie	12
2.8.3 Intravenöse Thrombolyse	12
2.8.4 Endovaskuläre Behandlungsmethoden	13
2.8.4.1 Intraarterielle Thrombolyse	14
2.8.4.2 Mechanische Rekanalisationen	14
2.8.5 Die Bridginglyse	16
2.8.6 Fibrinolytika	16
2.9 Die postinterventionelle intrazerebrale Blutung	18
2.10 Fragestellung und Zielsetzung	20
3. Patienten und Methoden	22
3.1 Stichprobenbeschreibung	22
3.2 Datenerhebung	23
3.2.1 Präinterventionelle Daten	23
3.2.2 Interinterventionelle Daten	23

---

3.2.3	Postinterventionelle Daten	23
3.3	Neurologische Befunderhebungen	24
3.3.1	Die NIH Stroke Scale	24
3.3.2	Die modified Rankin Scale	24
3.4	Bildgebung	25
3.4.1	Native kranielle CT	25
3.4.2	CT-Angiographie	25
3.5	Beschreibung der angewandten statistischen Methoden	25
4.	Ergebnisse	27
4.1	Basisparameter des Patientenkollektivs	27
4.2	Vergleich der erhobenen Parameter mit versus ohne symptomatische Blutung	28
4.3	Verteilung der symptomatischen Blutungen auf unterschiedliche Behandlungsmethoden	31
4.4	Vergleich der erhobenen Parameter bei unterschiedlicher Behandlung	32
5.	Diskussion	38
5.1	Symptomatische postinterventionelle Blutungen	38
5.2	Pathophysiologie der postinterventionellen intrazerebralen Blutung	39
5.3	Weitere Risikofaktoren für eine postinterventionelle Blutung	42
5.3.1	Bridginglyse	43
5.3.2	Rekanalisationszeit	44
5.3.3	Rekanalisationserfolg	44
5.4	Vergleich der Anwendung unterschiedlicher Behandlungsverfahren	45
5.4.1	Devicetyp	45
5.5	Outcome	46
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick	48
6.	Literaturverzeichnis	50
7.	Anhang	57
7.1	Die NIH Stroke Scale	57
7.2	Die modified Rankin Scale	59
8.	Danksagung	60
9.	Lebenslauf	61

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1 Blutungsraten bei intraarterieller Lyse und mechanischen**

### **Rekanalisationsverfahren beim akuten Schlaganfall**

Endovaskuläre interventionelle Behandlungsmethoden zeigen vielversprechende Ergebnisse in der Schlaganfalltherapie. Dabei ist die postinterventionelle intrazerebrale Blutung die gefürchtetste Komplikation. Sie ist mit einer hohen Mortalitätsrate und schlechtem Outcome assoziiert. Das Risiko, eine intrazerebrale Blutung nach Schlaganfall zu erleiden, ist ohne Therapie gering (0 bis 0,6%) und kann sich durch die Rekanalisationsverfahren verzehnfachen.

Ziel dieser Arbeit war es, die postinterventionellen Blutungsraten der endovaskulären Behandlungsmethoden zu untersuchen. Von besonderem Interesse waren dabei die Häufigkeitsverteilung der Blutungsraten zwischen den unterschiedlichen Behandlungsverfahren sowie die Identifikation von Risikofaktoren für die Entstehung einer postinterventionellen Blutung. Die untersuchten Verfahren waren die angiographiegesteuerte intraarterielle Lyse, das mechanische Rekanalisationsverfahren mit speziellen Devices und die Kombinationstherapie aus diesen beiden Verfahren.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv Daten von 241 Schlaganfallpatienten ausgewertet, die zwischen 2001 und 2010 in der Interventionellen Neuroradiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes endovaskulär behandelt worden sind. Der Fokus der Auswertung lag dabei insbesondere auf den postinterventionellen Blutungsraten der unterschiedlichen endovaskulären Behandlungsmethoden unter Berücksichtigung von Risikofaktoren, die bisher hauptsächlich durch die Evaluation von Daten zur intravenösen Lyse abgeleitet wurden. Die Studienlage zur intravenösen Lyse ist weitaus umfassender als die zur intraarteriellen Lyse und den mechanischen Rekanalisationsverfahren.

Insgesamt ließ sich beobachten, dass das Blutungsrisiko bei intraarterieller Verwendung von Lysat doppelt so hoch war wie bei der rein mechanischen Rekanalisation. Dabei spielten die Mengen von verwendetem Lysat keine Rolle.

Die höchste Blutungsrate hatte die Kombinationstherapie mit 13%, bei der die pathophysiologischen Effekte der intraarteriellen Gabe von Lysat sowie das Risiko einer mechanischen Gefäßverletzung gemeinsam auftraten. Dennoch hatte diese Patientengruppe signifikant mehr Rekanalisationserfolge (57%) als die anderen Gruppen (42% und 31%) und auch ihr Gesamt-Outcome war besser als in den anderen Gruppen (postinterventioneller NIHSS-Mittelwert 20 versus 23 in den beiden anderen Gruppen). In dieser Studie konnte bestätigt werden, dass eine intrazerebrale symptomatische Blutung stark assoziiert ist mit gesteigerter Mortalität und schlechtem Outcome. Da das Outcome der Patientengruppe mit der Kombinationstherapie trotz vergleichsweise hoher Blutungsrate besser war als bei den anderen Behandlungsgruppen, und da die aufgetretenen Blutungen hauptsächlich bei Patienten mit schwersten Schlaganfällen mit ohnehin schlechter Prognose auftraten, ließ sich feststellen, dass diese Therapieform im Einzelfall zu vielversprechenden Ergebnissen führt.

Die reine intraarterielle Gabe von Lysat, die in den letzten Jahren immer weniger angewandt wurde, zeigte mit 11,5% ebenso eine hohe Blutungsrate. Ihre Anwendung zur Behandlung schwerster Schlaganfälle (präinterventioneller NIHSS-Mittelwert 22) im späten Zeitfenster war aber durchaus gerechtfertigt in Hinblick auf das vergleichsweise bessere Outcome der Patienten.

Die Patientengruppe, die nur eine mechanische Rekanalisation erhielt, zeigte mit 7% zwar die geringste postinterventionelle Blutungsrate, dennoch war auch der Therapieerfolg dieser Gruppe der geringste mit einer Verschlechterung des NIHSS von 20 (präinterventionell) auf 23 (postinterventionell).

Der einzige Risikofaktor, der direkt im Zusammenhang mit dem Auftreten einer postinterventionellen Blutung stand, war die Schwere des Schlaganfalls, repräsentiert vom präinterventionellen NIHSS.

Die zusätzliche Applikation von intravenösem Lysat als Bridginglyse war auch in hohen Dosen sicher in Hinblick auf die Blutungsrate.

Zwar war die Größe der Stichprobe im Vergleich zu den meisten bisher durchgeführten Studien zu den endovaskulären Behandlungsmethoden relativ groß, der Anteil von postin-

terventionellen Blutungen (26 Patienten) war jedoch zu gering, um weitere Prädiktoren für eine postinterventionelle Blutung mit statistischer Signifikanz zu bestimmen.

Eine weitere Limitation war die retrospektive Datenerhebung mit den bekannten Fehlerquellen. Insbesondere in Hinblick auf die Begleiterkrankungen war dies von Nachteil: Hier waren anamnestisch erhobene Befunde die Grundlage der Untersuchung.

Weitere prospektive Studien zur Untersuchung der endovaskulären Behandlungsmethoden und den Prädiktoren der postinterventionellen Blutung sind also von großem Interesse.

### **1.1 Rates of intracerebral hemorrhage secondary to intraarterial lysis and mechanical recanalization therapies in acute ischemic stroke**

Endovascular interventional treatment is showing promising results in stroke therapy. However, postinterventional intracerebral hemorrhage remains the most feared complication. It is associated with a high mortality rate and overall, bad outcome. In general, the risk of intracerebral hemorrhage after stroke without treatment is low (0 – 0.6%), but it increases twentyfold after the use of endovascular therapy.

The goal of this study was to investigate the rates of intracerebral hemorrhage after endovascular stroke treatment. Of greatest interest was the variation of bleeding rates for the different revascularization strategies, as well as the identification of risk factors for developing postinterventional intracerebral bleeding. The investigated procedures were angiographically controlled intraarterial lysis, mechanical revascularization with specific devices and the combination of both methods.

This was a retrospective study; data was evaluated for 241 patients, all of whom received endovascular treatment at the Department of Neuroradiology of the Saarland University Hospital between 2001 and 2010. The analysis focused especially on postinterventional bleeding rates among the different treatment methods, in consideration of risk factors that have been derived from data for intravenous thrombolysis. Existing data from clinical trials for intravenous thrombolysis is much more extensive than that from intraarterial thrombolysis and mechanical recanalization.

The overall observation was that the bleeding risk was doubled whenever intraarterial lysate was applied compared to mechanical recanalization alone. The amount of used lysate was found to be irrelevant.

The highest bleeding rate occurred in the group that received a combination of intraarterial thrombolysis and mechanical recanalization (13%). In that group, all pathophysiological pathways to develop postinterventional intracerebral bleeding merged. These patients suffered from two vessel-damaging effects: Firstly chemically, from intraarterial application of tissue toxic lysate, and secondly, from the risk of mechanical vessel injury. But still, this group reached significantly more recanalizations (57% versus 42 and 31%) and overall outcome was better than in the other groups (preinterventionell NIHSS 20 versus 23 in the other groups).

This study confirmed that the event of intracerebral symptomatic hemorrhage was closely linked with high mortality and bad outcome.

Patients who received the combined therapy did have the highest bleeding rate, yet overall outcome for patients who underwent this therapy was arguably better than for the other groups. Across the board, patients who developed postinterventional bleeding had suffered most severe strokes which had bad prognosis with or without treatment. However, where successful, the combined therapy showed higher recanalization rates and it could therefore be concluded that this therapy strategy might be the most beneficial to the individual patient.

Endovascular treatment using intraarterial lysate alone had been applied less over the last years; this method also showed a high bleeding rate (11.5%). Its use was reasonable for therapy of severe strokes in patients who were presented late for treatment because it led to better outcome.

Patients who underwent just mechanical recanalization had the smallest postinterventional bleeding rate of all (6.7%), but they had the worst overall outcome.



The only risk factor that was directly associated with the occurrence of postinterventional intracerebral bleeding was the clinical stroke severity, represented by the preinterventional NIHSS.

The additional use of bridging therapy showed to be safe even where highly dosed with regard to the bleeding rate.

Even though the size of the sample was relatively large in this study – compared to other ones that have so far been conducted in this field – the number of patients (26) who suffered postinterventional bleeding was too small for identifying more significant predictors for postinterventional intracerebral bleeding.

Another limitation was the retrospective data collection with the acknowledged sources of errors. This was of great disadvantage concerning the additional diseases: here, anamnestic reports were the only source for analysis.

Further prospective studies to investigate endovascular stroke treatment and the predictors of postinterventional hemorrhage are highly recommended at the present time.

## 2. Einführung

### 2.1 Der ischämische Schlaganfall, Definition und Epidemiologie

Der ischämische Schlaganfall ist definiert als akutes fokale-neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns (Leitlinien der DGN 2012).

Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt in Deutschland etwa 200.000–250.000 Menschen pro Jahr. Damit zählt der akute Schlaganfall zu den häufigsten Erkrankungen in Deutschland. Er ist weltweit eine der Hauptursachen für Mortalität und Morbidität (Leitlinien der DGN 2012). Durch die Kosten der Akutbehandlung, Rehabilitation sowie das Hervorrufen dauerhafter Invalidität bei einem Drittel der überlebenden Patienten ist der Schlaganfall volkswirtschaftlich die teuerste Krankheit überhaupt in den Industrienationen (Hacke 2010). Aufgrund der altersabhängig steigenden Inzidenz des Schlaganfalls ist in einer immer älter werdenden Bevölkerung mit steigenden Erkrankungszahlen zu rechnen. Es ist davon auszugehen, dass im Jahr 2060 34% aller Menschen in Deutschland über 65 Jahre alt sein werden, ca. 5% werden 80 Jahre und älter sein (Statistisches Bundesamt 2009).

In der Rangliste des Statistischen Bundesamtes für Todesursachen in Deutschland ist der Schlaganfall mittlerweile von Platz 4 (2002) auf Platz 6 (2010) verdrängt worden. (Statistisches Bundesamt 2012). Dies beruht auf der kontinuierlichen Optimierung der Diagnostik und Therapiemöglichkeiten sowie der wachsenden Aufmerksamkeit der Bevölkerung und des medizinischen Personals, den Schlaganfall als medizinischen Notfall zu erkennen und demnach rasch zu handeln.

Ca. 80–85% aller Schlaganfälle werden durch eine ischämische Genese hervorgerufen. Etwa 15–20% entfallen auf intrazerebrale Blutungen, Subarachnoidalblutungen und Sinusthrombosen (Hacke 2010). In dieser Arbeit soll die Therapie des Schlaganfalls ischämischer Genese näher betrachtet werden.

### 2.2 Grundlagen der Blutversorgung des Gehirns

Das Gehirn wird aus vier extrakraniellen Gefäßen mit Blut versorgt. Es sind dies die paarig angelegten Arteriae carotides internae und die Arteriae vertebralis. Die beiden Ae. carotides internae speisen hämodynamisch den vorderen Hirnkreislauf und die beiden Ae. vertebralis den hinteren. An der Schädelbasis verbinden sich die beiden Kreisläufe durch Anastomosenarterien zum Circulus arteriosus cerebri (Willisii). Diese physiologischen Anastomosen stellen eine zusätzliche Sicherung der Blutversorgung des Gehirns dar.

Die Ae. carotides internae teilen sich im Subarachnoidalraum des Frontalhirns auf in die Ae. cerebri anteriores und Ae. cerebri mediae. Die Ae. vertebralis vereinigen sich am Unterrand der Pons zur A. basilaris, um sich am Oberrand wieder aufzuteilen in die beiden Ae. cerebri posteriores (Trepel 2011).

Das Gehirn ist weder in der Lage, Glukose zu speichern oder andere Energielieferanten zu nutzen, noch anaerobe Glykolyse zu betreiben. Es ist auf kontinuierliche Substratlieferung von Glukose und Sauerstoff angewiesen. Zugleich hat das Gehirn einen sehr hohen Bedarf an Sauerstoff und Glukose, deshalb erhält es in körperlicher Ruhe ca. 15% des Herzminutenvolumens, das sind etwa 1,2 l pro Minute bzw. 50 ml Blut/100g Hirngewebe/Minute. Es verbraucht ca. 3,35 ml Sauerstoff pro 100 g Hirngewebe und Minute (Hacke 2010). Bei totaler Ischämie von Hirngewebe lassen sich bereits nach 30 bis 40 Sekunden keine evolierten Potentiale mehr im EEG nachweisen, nach drei bis vier Minuten treten irreversible Parenchymnekrosen auf (Mumenthaler 2008).

## 2.3 Pathophysiologie bei zerebraler Ischämie

Aufgrund der Unterbrechung der Blutzufuhr kommt es auf zellulärer Ebene zum Mangel an Energie und Sauerstoff und konsekutiv zu einer Abnahme an ATP. Der Energiemangel löst in der Zelle eine Vielzahl sich gegenseitig beeinflussender, zellschädigender Kaskaden mikrobiologischer Vorgänge aus, an deren Ende Proteinsynthesestörungen, DNA- und Kernschäden und die Aktivierung von Proteasen stehen. Durch Bildung freier Radikale und Aktivierung von Phospholipasen verliert die Zelle ihre Integrität: Nach ca. einer Stunde Ischämie kommt es bereits zur Membranschädigung durch Versagen der ATP-abhängigen Ionenpumpen. Wasser strömt in die Zelle ein, ein *zelluläres, zytotoxisches Ödem* entsteht. Zum Zusammenbruch des Membranpotentials kommt es bei einer Abnahme des zerebralen Blutflusses auf ca. 20% (Hamann 1997).

Nach drei bis sechs Stunden der Ischämie kommt es zur Gefäßendothelschädigung, die tight junctions zwischen den Zellen brechen auf, ein *vasogenes Ödem* entsteht (Trenkler 2008). Bei großer Ausdehnung dieses Ödems mit raumfordernder Wirkung spricht man vom *malignen Hirnödem*. Dies hat durch intrakranielle Drucksteigerung einen weiteren Perforationsverlust des betroffenen Gewebes zur Folge und kann letztendlich zur Herniation des Gehirns nach supra- oder infratentoriell führen (Mumenthaler 2008). Ein malignes Hirn-

ödem ist bei bis zu 10% aller Patienten nach ischämischem Schlaganfall zu beobachten (Schwab et al. 1999).

## 2.4 Das Penumbra-Konzept

Im Infarktkern ist das Energiedefizit der Zellen groß, und sie sterben innerhalb von Minuten ab. Als sogenannte Penumbra wird der zentripetale Bereich um den Infarktkern herum bezeichnet, in dem noch ein geringer Blutfluss besteht. Grundsätzlich gibt es zwei kritische Stufen der Minderperfusion für die einzelne Zelle: Bei der ersten Stufe verminderter Perfusion stellt die Nervenzelle ihre Funktion ein, bleibt aber vital: Evozierte Potentiale sind nicht mehr auslösbar, die spontane Aktivität der Neuronen verschwindet. Dieser Zustand lässt sich nur für gewisse Zeit aufrechterhalten und er ist durch Wiederherstellung eines adäquaten Blutflusses reversibel. Bei einer weiteren Reduktion der Blutzufuhr unterhalb dieser individuellen Grenze entstehen irreversible Zellschäden (Heiss 1992). Die Schwelle für den Funktionsverlust ist unter den Zellen sehr variabel: Sie tritt bei einem Blutfluss von 6–22 ml/100 g Hirngewebe auf. Da Zellen sehr unterschiedlich vulnerabel auf Sauerstoff- und Energiemangel reagieren, finden sich in der Penumbra abgestorbene Zellen, vitale Zellen mit Funktionsstörung und normal funktionierende Zellen. Die Menge des verbleibenden Blutflusses bestimmt dabei den jeweiligen Anteil der unterschiedlichen Zellzustände: Je größer der ischämische Bereich ist, desto höher ist die Anzahl toter Zellen (O' Brien 1994). Zu Beginn eines ischämischen Insults macht die Penumbra etwa ein Drittel bis eine Hälfte der Läsion aus und in dieser Periinfarktzone sterben die Zellen langsamer ab (Lo et al. 2003). Sie ist Angriffspunkt jeglicher rekanalisierenden Therapie beim akuten ischämischen Schlaganfall.

## 2.5 Ätiologie und Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls

Zur Einteilung nach Ätiologien hat sich die von Adams et al. 1993 herausgegebene TOAST-Klassifikation für Subtypen des ischämischen Schlaganfalls international etabliert (Adams et al. 1993). Es werden unterschieden:

### *Makroangiopathische Hirninfarkte*

Bei Verschluss oder Stenose eines hirnversorgenden Gefäßes über 50% und Ausschluss anderer Ätiologien wie z.B. kardiogenen Emboliequellen

*Kardioembolische Hirninfarkte*

Beim Bestehen eines bildmorphologischen Territorialinfarkts und Nachweis mindestens einer kardialen Emboliequelle wie Vorhofflimmern, mechanische Herzklappenprothesen, infektiöse Endokarditis, usw.

*Mikroangiopathische Hirninfarkte*

Lakunäre Syndrome ohne Zeichen kortikaler Dysfunktion, oft in Verbindung mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie

*Hirninfarkte anderer Ätiologien*

Seltene Ursachen für Infarkte wie Vaskulopathien, hämatologische Erkrankungen

*Hirninfarkte unklarer Ätiologien*

Wenn keine sichere Ursache für ein Infarktgeschehen auszumachen ist oder wenn mehrere potentielle Ursachen gleichzeitig zu finden sind

Die häufigste Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls ist der kardioembolische Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes, sie verursacht ca. 30% aller Schlaganfälle und führt meistens zu Territorialinfarkten (Hacke 2010). Es handelt sich dabei um arterioarterielle Embolien aus der Aorta, den supraaortalen Gefäßen oder dem Herzen (Ahlhelm et al. 2006).

Des Weiteren steht die Arteriosklerose in wichtigem pathogenetischen Zusammenhang mit ischämischen Insulten. Als Volkskrankheit weit verbreitet und als häufigste Todesursache überhaupt entstehen auf dem Boden der Arteriosklerose Plaques, die zu Stenosen, Thrombosen, Embolien und Gefäßverschlüssen führen können (Mumenthaler 2008).

Eine weitere häufige, vorwiegend bei jüngeren Patienten zu findende Ursache für Schlaganfälle sind Dissektionen, die im falschen Lumen zur Thrombenbildung mit folgendem lokalen Verschluss oder nach distal verschleppter Embolie führen können. Seltener werden Insulte hervorgerufen durch hämatologische Erkrankungen oder durch Vaskulitiden.

Am häufigsten ist das Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media als stärkster Ast der Arteria carotis interna von einem Gefäßverschluss betroffen (Ahlhelm et al. 2006).

## 2.6 Risikofaktoren

Beeinflussbare Risikofaktoren des ischämischen Schlaganfalls sind Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzerkrankungen (nicht spezifiziert), Karotisstenose, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Alkoholabusus und Bewegungsmangel.

Nicht beeinflussbar sind dagegen Alter, Geschlecht und genetische Disposition (Hacke 2010).

## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 Klinische Diagnostik

Die klinische Diagnostik umfasst neben der internistischen und laborchemischen die orientierende neurologische Untersuchung mit Lokalisierung des betroffenen Stromgebietes und Erhebung des Scores der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

### 2.7.2 Apparative Diagnostik

Aufgrund der guten und schnellen Verfügbarkeit und wegen der zuverlässigen Diskriminierung zwischen intrakranieller Blutung und ischämischen Geschehen ist die kraniale CT die wichtigste Untersuchung (Leitlinien der DGN 2012). Sie wird routinemäßig fast in jedem Krankenhaus eingesetzt.

Die CT-Angiographie nach Kontrastmittelgabe dient der Lokalisierung des Gefäßverschlusses und ermöglicht eine genaue Differenzierung zwischen Gefäßstenose, Gefäßverschluss oder Dissektion. Sie wird insbesondere dann durchgeführt, wenn der Patient für eine endovaskuläre Therapie in Frage kommt (Yilmaz und Reith 2012).

Mit Hilfe der CT-Perfusion kann durch An- und Abflutung von Kontrastmittel der zerebrale Blutfluss und das Blutvolumen quantitativ bestimmt werden, sowie die mittlere Passagezeit des Kontrastmittels durch das Hirngewebe. Diese Untersuchung lässt Rückschlüsse auf das Volumen des durch eine Rekanalisation noch zu rettende Hirnparenchym zu und ist ebenso von großem Interesse bei geplanter Intervention (Jansen und Brückmann 2011).

Leitliniengerecht kann eine rasch durchgeführte MRT die CT ersetzen, wenn eine Gradienten-Echo-Sequenz zum Blutungsschluss zur Verfügung steht (Leitlinien der DGN 2012). Die MRT kann auch als Verlaufsuntersuchung eingesetzt werden. In spezialisierten Zentren werden ebenso die Perfusions-MRT und die MR-Angiographie zum Nachweis von infarkt-

gefährdetem Gewebe und zur dreidimensionalen Darstellung der hirnversorgenden Gefäße schon routinemäßig eingesetzt (Trenkler 2008).

Eine weitere, nichtinvasive Untersuchungsmethode des kraniellen Gefäßstatus stellt die extra- und transkranielle Farbduplexsonographie dar. Deren Vorteile sind die schnelle Verfügbarkeit und die leichte Wiederholbarkeit am Patientenbett, weshalb sich diese Methode vor allem zum Monitoring eignet (Harrer et al. 2012). Nachteile dieser Methode sind die sehr geräteabhängigen Qualitätsunterschiede der Untersuchung, die Untersucherabhängigkeit und die Notwendigkeit, permanent hochspezialisiertes Personal zur Verfügung zu stellen (Hacke 2010).

## **2.8 Therapie des ischämischen Schlaganfalls**

Das gesamte Therapiekonzept beim ischämischen Schlaganfall dient der möglichst raschen Reperfusion des betroffenen Hirnareals zur Rettung noch nicht abgestorbener Zellen der Penumbra. Dabei muss die individuelle Situation des Patienten bezüglich der Kontraindikationen und Komplikationen berücksichtigt werden, sowie die zur Auswahl stehenden Therapiemöglichkeiten. Frühe Rekanalisation ist assoziiert mit besserem funktionellem Outcome für den Patienten und mit geringerer Mortalität (Rha und Saver 2007). Dabei sollen reversibel geschädigte Neurone („Tissue at Risk“) erhalten und die Wiederherstellung neuronaler Funktionen gewährleistet werden (Struffert et al. 2005).

### **2.8.1 Schlaganfall als Notfall**

Im Sinne des „Time is Brain“-Konzepts ist der akute Schlaganfall schon in der Prähospitalphase als Notfall zu identifizieren und zu behandeln. Die Versorgungskette reicht von raschem Erkennen der Schlaganfallsymptomatik über umgehende Alarmierung des Rettungsdienstes mit schnellem Transport in ein geeignetes Zentrum bis zur raschen Diagnostik im Krankenhaus (Leitlinien der DGN 2012). Alle Schlaganfallpatienten sollten auf Stroke Units multidisziplinär versorgt werden (Ringleb et al. 2008).

Nachfolgend soll die allgemeine Therapie beim Schlaganfall und die rekanalisierende Standardtherapie, die intravenöse Lyse, nur kurz erwähnt werden. Gegenstand dieser Arbeit waren die endovaskulären rekanalisierenden Therapieformen. Auf diese wird genauer eingegangen.

### 2.8.2 Allgemeine Therapie

Die allgemeine Therapie des ischämischen Schlaganfalls beinhaltet das Monitoring und die Wiederherstellung physiologischer Vitalparameter wie Körpertemperatur, Herzfrequenz, Sinusrhythmus, Sauerstoffsättigung, Blutzucker, Elektrolyte u.a. Für den Blutdruck sind in der ersten Phase nach Schlaganfallereignis leicht hypertensive Werte erwünscht (Leitlinien der DGN 2012).

### 2.8.3 Intravenöse Thrombolyse

Die intravenöse Thrombolyse mit rtPA (Alteplase) ist in Deutschland die einzige zugelassene Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls. Aufgrund der 2008 durchgeführten ECASS III Studie (Hacke et al. 2008), in der eine Verlängerung des Behandlungszeitfensters erfolgreich getestet wurde, ist das Zeitfenster aktuell auf 4,5 Stunden nach Symptombeginn erweitert worden (Leitlinien der DGN 2012). Die empfohlene Dosis beträgt 0,9 mg rtPA/kg Körpergewicht mit einem Maximum von 90 mg. Die ersten 10% werden im Bolus appliziert, der verbleibende Rest über eine Stunde infundiert (Schellinger et al. 2008). Neuste Studienergebnisse haben gezeigt, dass die intravenöse Thrombolyse umso effektiver ist, je früher sie appliziert wird. Trotz nachgewiesener Effektivität profitiert innerhalb des 3-Stunden-Zeitfensters nur einer von neun behandelten Patienten, innerhalb des 4,5-Stunden-Zeitfensters nur einer von einundzwanzig (Hacke et al. 2004). Nach 4,5 Stunden steigt das Sterberisiko beträchtlich und weniger Patienten profitieren (Lees et al. 2010).

Die intrakranielle Blutung, das angioneurotische Ödem mit Schwellung der Atemwege und der erneute Schlaganfall sind die Hauptkomplikationen nach intravenöser Thrombolyse (Jansen und Brückmann 2011).

Die Wirksamkeit der intravenösen Lyse ist begrenzt. Eine retrospektive Studie mit 138 Patienten konnte zeigen, dass die intravenöse Lyse bei Gefäßthromben, die länger als 8 mm sind, ineffektiv ist (Riedel et al. 2011).

Bhatia et al. verglichen 2010 die Rekanalisationsraten von 388 Schlaganfallpatienten nach intravenöser Thrombolyse und endovaskulären Rekanalisationsverfahren. Sie fanden niedrige Rekanalisationsraten bei der alleinigen Anwendung von intravenöser Lyse, insbesondere bei proximalen langen Gefäßverschlüssen. Da in dieser Studie auch ein Zusammenhang zwischen Rekanalisation und verbessertem Outcome gefunden werden konnte,



empfehlen die Autoren endovaskuläre Behandlungsmethoden (Bhatia et al. 2010). Die Schwere des Schlaganfalls (NIHSS > 25) ist eine der wichtigsten Kontraindikationen für die intravenöse Lysetherapie. Eine weitere Kontraindikation, die viele Patienten von dieser Therapie ausschließt, ist das Zeitfenster bis zum Therapiebeginn von über 4,5 Stunden. Aber auch zurückliegende Operationen, Blutglukose unter 50 mg/dl oder über 400 mg/dl, extrem hohe Blutdruckwerte und Patientenalter über 80 Jahre stellen Kontraindikationen dar (Leitlinien der DGN 2012).

Patienten mit schweren Schlaganfällen (und anderen Kontraindikationen für die intravenöse Lyse) können in spezialisierten Zentren mittels der endovaskulären Behandlungsmethoden behandelt werden.

#### **2.8.4 Endovaskuläre Behandlungsmethoden**

In spezialisierten Zentren sind die endovaskulären Behandlungsmethoden bereits etabliert. Sie stellen alternative, multimodale Rekanalisationssmöglichkeiten bei großen Gefäßverschlüssen dar. Die endovaskulären Rekanalisationsverfahren umfassen die ganze Bandbreite von intraarteriell genutzten Technologien: Die lokale, in den Thrombus applizierte Gabe eines Lytikums (aktuell rtPA) sowie die mechanische Zerstörung oder Aspiration des Thrombus mit einem speziellen Device. Heute wird meistens eine Kombination aus medikamentösen und mechanischen Verfahren angewendet. Dabei wird der Thrombus erst medikamentös verkleinert, um dann mit einem Device entfernt zu werden. Mit diesem Behandlungsregime konnten sehr gute klinische Ergebnisse erzielt werden (Roth et al. 2010, Papanagiotou et al. 2010).

Die Verbesserung des klinischen Outcomes durch intraarterielle Lyse im 6-Stunden-Zeitfenster konnte belegt werden (Furlan et al. 1999). Neuen Studien zufolge erlaubt die individuelle Evaluation der Patienten und die daraufhin angepasste endovaskuläre Therapie eine erhebliche Erweiterung dieses Zeitfensters (Abou-Chebl 2010), sogar 8 Stunden nach dem Schlaganfallereignis führt sie zu einem besseren Outcome (Natarajan et al. 2009). Trotzdem gilt es auch hier, einen möglichst frühen Behandlungsbeginn anzustreben.

Bislang fehlen noch große randomisierte Studien, die die Sicherheit und Effizienz dieser Verfahren genauer untersuchen.

Im Folgenden werden die einzelnen Verfahren der endovaskulären Schlaganfalltherapie näher erläutert, denn deren Blutungsraten und Outcomes sollen in dieser Arbeit genauer untersucht werden.

#### **2.8.4.1 Intraarterielle Thrombolyse**

Die intraarterielle Lyse wird insbesondere bei proximalen, klinisch schwerwiegenden Gefäßverschlüssen im späten Zeitfenster durchgeführt. Sie sollte innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn angefangen werden. Dabei wird das Lysat über einen arteriellen (meist femoralen) Zugang unter angiographischer Kontrolle direkt in den im Gefäß ansässigen Thrombus gespritzt (Jansen und Brückmann 2011). Es können bis zu 1.200.000 I.E. Urokinase über 60 Minuten appliziert werden, alternativ 20 bis 40 mg rtPA (Struffert et al. 2005). Diese technisch sehr anspruchsvolle Prozedur kann nur in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden. Heute findet die alleinige intraarterielle Lyse kaum noch Anwendung, in den meisten Zentren wird sie in Kombination mit mechanischen Rekanalisationsverfahren eingesetzt. Intrazerebrale Blutungen und sekundäre Embolien sind Komplikationen dieser Therapie.

#### **2.8.4.2 Mechanische Rekanalisationen**

Die mechanische Gefäßrekanalisation nach ischämischem Schlaganfall bietet neue Möglichkeiten der Therapie. Sie wird, so wie die medikamentöse intraarterielle Lyse, durch einen transfemorale Zugang und unter angiographischer Sicht durchgeführt. Eine lokale intraarterielle Lyse kann vor, während und nach der mechanischen Rekanalisation angewandt werden. Vielfältige Devices stehen zur Verfügung. Sie können (modifiziert nach Jansen und Brückmann 2011) eingeteilt werden in:

*Proximale Systeme* werden proximal des Thrombus platziert und dienen der Thrombusaspiration (z.B. Penumbra-System, Angiojet).

*On-the-Spot-Systeme* setzen direkt im Thrombus an und dienen ebenso der Thrombusextraktion (z.B. Merci Retrieval System, Phenox Clot Retriever Cage, Solitaire AB oder FR Stent-System).

Im Folgenden werden die in dieser Studie verwendeten Systeme näher erläutert. Dabei wurde die chronologische Reihenfolge der Device-Einführung in der Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (Saar) berücksichtigt.

### **Mikrodraht**

Die Manipulation des Thrombus durch Mikrodraht war das erste angewandte mechanische Verfahren. Der Thrombus wurde perforiert, seine Struktur aufgebrochen und die Angriffsfläche für die lytische Therapie vergrößert (Jansen und Brückmann 2011).

### **Phenox Clot Retriever Cage**

Der Phenox Clot Retriever Cage besteht aus einer Bürste und einem Drahtkorb, die sich durch Rückzug eines distal des Thrombus platzierten Führungskatheter entfalten. Zur Thrombusentfernung wird das komplette System mit darin enthaltenem Thrombus durch den Katheter nach proximal gezogen (Jansen und Brückmann 2011).

### **Penumbra-System**

Das Penumbra-System besteht aus zwei Komponenten: Einem Reperfusionskatheter und einem Separator. An den Reperfusionskatheter ist eine Aspirationspumpe angeschlossen. Am Thrombus angekommen wird der Separator durch den Reperfusionskatheter vor den Thrombus platziert. Unter kontinuierlicher Aspiration wird der Separator vor- und zurückgeschoben. Dabei werden die Thrombusfragmente durch den Aspirationskatheter eingesaugt (Kreusch et al. 2012).

### **Solitaire AB/FR Stent-System**

Bei der Verwendung des Solitaire-Devices wird ein Mikrokatheter hinter den Thrombus navigiert. Unter Rückzug des Katheters wird ein selbstentfaltender Stent im Thrombus platziert. Die Länge des Stents sollte dabei den Thrombus an beiden Enden überragen. Schließlich wird der Thrombus in toto mit dem Stent zusammen durch den Katheter geborgen (Papanagiotou et al. 2010).



**Abbildung 1** *Thrombusmaterial, das durch den Solitaire-Stent entfernt wurde. Sichtbar ist auch der Katheter, durch den der Stent platziert und wieder zurückgezogen wurde.*

### 2.8.5 Die Bridginglyse

Als „Bridging“ wird die Kombination aus intravenöser und intraarterieller Lyse bezeichnet (Mazighi et al. 2012). Um trotz der zeitverzögernden Vorbereitungen der endovaskulären Therapie einen raschen Behandlungsbeginn des Schlaganfallpatienten zu ermöglichen, wird nach Indikationsstellung und Blutungsausschluss sofort mit einer intravenösen Lysetherapie begonnen. Dabei können bis zu 60 mg rtPA verwendet werden. Für die lokale intraarterielle Lyse stehen dann nochmals 20 bis 30 mg rtPA zur Verfügung (Jansen und Brückmann 2011). Patienten mit Verschlüssen der A. cerebri media profitieren am häufigsten von einer Bridginglyse. Trotz der intravenösen Gabe von Lysat sollte mit der intraarteriellen Rekanalisationstherapie so schnell wie möglich begonnen werden (Mazighi et al. 2012).

### 2.8.6 Fibrinolytika

Die Fibrinolysekaskade beginnt endogen gleichzeitig mit der Fibrinbildung. Dabei wird von Endothelzellen hauptsächlich körpereigenes t-PA und Urokinase sezerniert, die wiederum durch Komplexbildung mit Fibrin die Bildung von Plasminogen zu Plasmin aktivieren. Plasmin ist in der Lage, Fibrin zu spalten und bewirkt so die Thrombolyse (Aktories et al. 2006). Sowohl für die intravenöse als auch für die intraarterielle Fibrinolyse stehen aktuell als Fibrinolytika rtPA und Urokinase zur Verfügung. Auf deren Wirkmechanismen und spezielle Eigenschaften wird nachfolgend eingegangen.

**rtPA, Alteplase**

Humaner Plasminogenaktivator, engl. tissue plasminogen activator (tPA), ist eine einzelkettige Serinprotease mit einem Gewicht von 78 kDa. Eine Bindung teilt tPA in zwei Polypeptidketten: Eine Seite bindet an Fibrin, die andere kann im aktivierten Zustand mit hoher Affinität an Plasminogen binden und dieses spalten (Madhani et al. 1993). Der aktivierte Zustand tritt nur durch Bindung von tPA an Fibrin auf, deswegen bezeichnet man es auch als thrombuspezifisch. TPA hat eine Halbwertszeit von drei bis acht Minuten, wird hepatisch metabolisiert und renal ausgeschieden (Berlit 2011). Der genetische Code wurde erfolgreich in E. coli Bakterien transferiert, so dass heute die rekombinante Herstellung als rtPA oder Alteplase erfolgt (Jansen und Brückmann 2011). Wegen seiner guten lokalen Wirksamkeit wird heute hauptsächlich dieses Fibrinolytikum sowohl intravenös als auch intraarteriell eingesetzt (Berlit 2011).

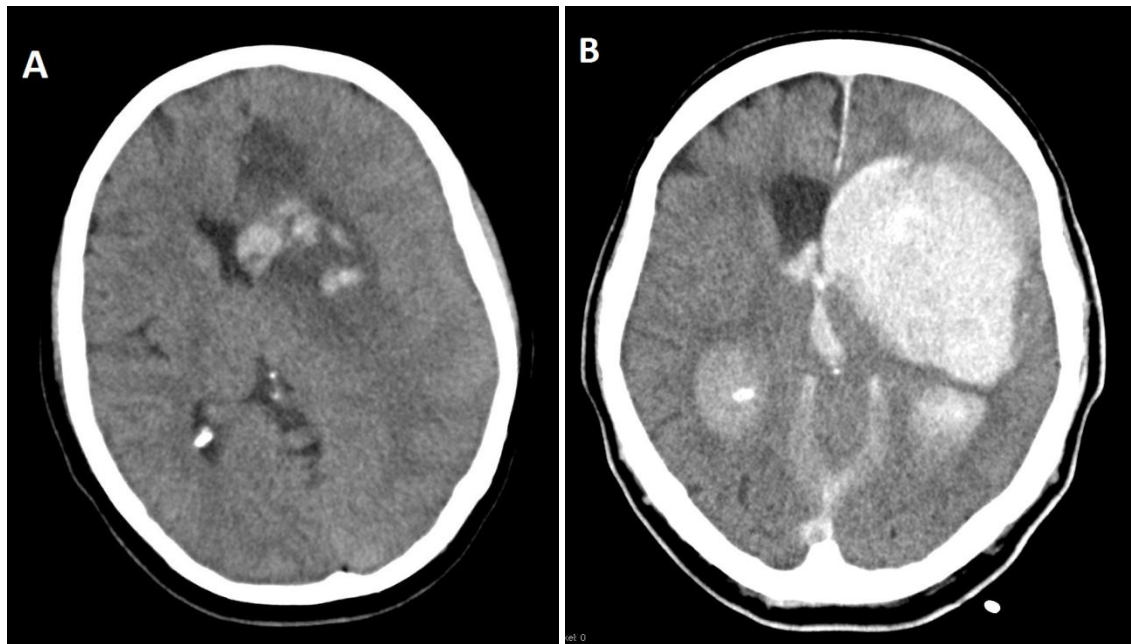
**Urokinase**

Urokinase ist wie tPA ein endogener Plasminogenaktivator, der ursprünglich im menschlichen Urin gefunden wurde und heute aus humanen Nierenzellen extrahiert wird. Das Molekül ist eine zweikettige, 54 kDa schwere Serinprotease. Urokinase kann nicht direkt an Fibrin binden, hat jedoch eine hohe enzymatische Aktivität. Sie wird vorwiegend intraarteriell angewendet. Urokinase hat eine Halbwertszeit von zehn Minuten (Jansen und Brückmann 2011) und wird ebenso wie rtPA hepatisch metabolisiert und renal ausgeschieden (Berlit 2011).

Einzelkettenurokinase, als Vorstufe von Urokinase auch Prourokinase genannt, hat nur wenig enzymatische Aktivität, ist dafür aber fibrinspezifisch (Flemmig und Melzig 2012). Sie findet aufgrund der geringen enzymatischen Aktivität weniger Verwendung und sei hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

## 2.9 Die postinterventionelle intrazerebrale Blutung

Intrazerebrale Hämorrhagien, die im Zusammenhang mit einer Rekanalisationstherapie nach Schlaganfallereignis stehen, treten innerhalb von 24 bis 36 Stunden auf (Mokin et al. 2012). Dabei werden die auftretenden Hämorrhagien klinisch und radiologisch unterschieden in *hämorrhagische Transformationen* und *intrazerebrale Blutungen*. Die hämorrhagische Transformation des Infarktareals wird als ein Epiphänomen ischämisch geschädigten Gewebes gesehen, das unabhängig von einer Revaskularisierungstherapie auftritt. Ihr liegt hauptsächlich die Reperfusion des ischämisch geschädigten Gewebes zugrunde, wobei eine frühe Rekanalisation zu ihrer Entstehung positiv beiträgt (Thomalla et al. 2007). Sie ist klinisch inapparent, im Gegensatz zur intrazerebralen Blutung nach Schlaganfall. Diese ist meist hervorgerufen durch die Revaskularisierungstherapie und mit einem sehr schlechten Outcome für den Patienten assoziiert: Die Mortalitätsraten nach postinterventioneller intrazerebraler Blutung rangieren von 45 bis 83% (The NINDS and Stroke rtPA Stroke Study Group 1995, Furlan et al. 1999). Der klinischen Abgrenzung zwischen hämorrhagischer Transformation und parenchymaler Blutung liegt eine Verschlechterung des neurologischen Zustands des Patienten zugrunde. Diese ist quantifizierbar durch die prä- und postinterventionelle Erhebung von neurologischen Scores (z.B. NIHSS, mRS). Radiologisch werden die Hämorrhagien seit einer 1999 von Fiorelli et al. vorgenommenen Evaluation der ECASS I-Daten in vier Subtypen klassifiziert: Hämorrhagische Infarzierung Typ 1 und 2, definiert als kleine Petechien entlang des Infarkttrands (HI-1) und größere, konfluierende Petechien ohne raumfordernden Effekt (HI-2). Die parenchymalen Hämatome werden unterteilt in Typ 1 (PH-1), die als Einblutungen in weniger als 30% des Infarktareals mit leicht raumforderndem Effekt definiert sind und Typ 2 (PH-2), die eine Einblutung in mehr als 30% des Infarktareals und einen deutlichen raumfordernden Effekt aufweisen (Fiorelli et al. 1999). Das Risiko einer erheblichen neurologischen Verschlechterung und Steigerung der Mortalitätsrate nach Monaten war nur mit dem Auftreten von PH-2 assoziiert (Berger et al. 2001).



**Abbildung 2** Postinterventionelle kraniale CT-Bilder ohne Kontrastmittel.

**A:** Hämorrhagische Transformation (HI-2) nach Verschluss der A. carotis interna links;

**B:** Raumfordernde Intrazerebrale Einblutung (PH-2) nach Verschluss der A. carotis interna links

Abgesehen von den radiologischen Kriterien existieren weder eine einheitliche Definition noch eine einheitliche Einteilung für die intrazerebrale Blutung nach Thrombolyse. War die postinterventionelle, intrazerebrale Blutung bei der letzten großen Studie, die die intraarterielle Thrombolyse untersuchte, PROACT II, definiert als Auslöser einer generellen Verschlechterung des neurologischen Status innerhalb von 24 Stunden nach Behandlung (Furlan et al. 1999), so wurde sie in der Multi-Merci-Studie, die die mechanische Rekannalisation mit dem Merci-Device in Kombination mit intravenöser Lyse untersuchte, als Grund für eine klinische Verschlechterung von mindestens vier Punkten auf der NHI Stroke Scale festgelegt (Smith et al. 2008). Die IMS II Studie, die die Erforschung der Kombination der intravenösen und arteriellen Lyse zum Thema hatte, definierte jede Blutung, die im Zusammenhang mit einer Verminderung des NIHSS innerhalb von 36 Stunden nach Intervention stand, als relevante, lyseabhängige Blutung (IMS II Trial Investigators 2007). Die verschiedenen Definitionen erschweren die Vergleichbarkeit der Studien untereinander in Bezug auf diese verheerende Komplikation: Differierende Blutungsraten können einfach begründet sein in unterschiedlichen Definitionen. Weitere Faktoren, die die Vergleichbarkeit der Studien untereinander erschweren, sind die Umstände, dass oft mehrere verschiedene Be-

handlungsmodalitäten bei einem Patienten zum Einsatz kommen (z.B. Bridginglyse und/oder intraarterielles Lysat und/oder mechanische Rekanalisation). Weiterhin werden Patienten nach unterschiedlichen Voraussetzungen für eine bestimmte Therapieform ausgewählt, beispielsweise direkte endovaskuläre Intervention versus endovaskuläre Intervention nach gescheitertem intravenösem Lyseversuch (Mokin et al. 2012). Generell ist die Blutungsrate nach Schlaganfall ohne Lyse niedrig (0 bis 0,6%) und wird durch eine Lyse bis zu verzehnfacht (Jansen und Brückmann 2011).

Die parenchymale, raumfordernde Blutung nach Intervention ist mit einem schlechten Outcome und einer stark erhöhten Mortalitätsrate von 57 bis 83% assoziiert (Brekenfeld et al. 2007, Kase et al. 2001).

## **2.10 Fragestellung und Zielsetzung**

Obwohl die Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls in den letzten Jahren durch die verschiedenen Möglichkeiten der Thrombolyse revolutioniert wurde, bleibt er dennoch eine der führenden Todesursachen und der wichtigste Grund für Behinderung im Erwachsenenalter weltweit. Die einzige zugelassene medikamentöse Therapie, die intravenöse Lyse, muss nach Ausschluss von Kontraindikationen innerhalb eines in der Praxis sehr kurzen Zeitfensters angewendet werden, nämlich bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Durch die Weiterentwicklung und Erforschung der endovaskulären Therapie mittels intraarterieller Thrombolyse und mechanischen Devices sind neue Behandlungsoptionen für Patienten mit schweren Schlaganfällen entstanden, auch im späten oder unklaren Zeitfenster („wake up strokes“). Die aktuellen Leitlinien weisen auf eine signifikante Verbesserung der frühen Rekanalisationsrate durch die intraarteriellen Behandlungsverfahren hin (Leitlinien der DGN 2012). In der Interventionellen Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (Saar) wird die endovaskuläre Thrombolyse seit Jahren erfolgreich durchgeführt. Mittels endovaskulärer Behandlungsmethoden wurden auch bei Verschlüssen von A. basilaris und A. carotis interna, die zu ausgedehnten Infarkten mit hoher Mortalitätsrate führen können, gute Rekanalisationsraten erreicht. In einer Studie an 22 Patienten aus dem Jahr 2010 beschrieben Roth et al. eine erfolgreiche Revaskularisierung mit dem Solitaire AB/FR-Device bei 90,9% der behandelten Patienten (Roth et al. 2010).



Aufgrund der guten Erfahrungen wird dort seit 2010 hauptsächlich das Solitaire-Device in Verbindung mit Bridginglyse und intraarterieller Lyse mit rtPA verwendet. Die postinterventionelle Blutung bleibt auch hier die gefürchtetste Komplikation. Aktuell gibt es wenige prospektive klinische Studien zur intraarteriellen Lyse und zu mechanischen Rekanalisationsverfahren. Deren Vergleich untereinander bezüglich der Blutungsrate gestaltet sich aufgrund der unterschiedlichen Definitionen schwierig. Dennoch sind die Blutungsraten der einzelnen Verfahren und die Kenntnis der Risikofaktoren zur Entstehung einer Blutung von großem Interesse. Sie sollen als Grundlage der Patientenselektion für die unterschiedlichen Therapieoptionen dienen.

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie sollen die Blutungsraten der verschiedenen endovaskulären Behandlungsmethoden evaluiert und verglichen werden.

Es soll insbesondere eingegangen werden auf folgende Fragen:

- Wie hoch ist die Blutungsrate bei endovaskulären Behandlungsmethoden?
- Stehen der neurologische Status bei Aufnahme, Alter, Art und Dosis des Lyse, Verschlusslokalisation, Bridginglyse, Begleiterkrankungen, Devicetyp, Rekanalisationszeit, und Rekanalisationserfolg als Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Häufigkeit der postinterventionellen Blutung?
- Welche Behandlungsgruppe weist am häufigsten postinterventionelle Blutungen auf: Die der intraarteriellen Lyse, der mechanischen Rekanalisation oder die Gruppe, bei der intraarterielle Lyse und mechanische Rekanalisation angewandt wurde?
- Inwieweit unterscheiden sich die Behandlungsgruppen bezüglich blutungstriggender Parameter?
- Welche Auswirkungen hat die Blutung auf das Outcome?

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1 Stichprobenbeschreibung

Aus den Interventionsbüchern der Neuroradiologie Homburg (Saar) wurden von Juli 2001 bis Dezember 2010 all jene Patienten identifiziert, die dort aufgrund eines Hirngefäßverschlusses interventionell behandelt wurden. Die Schlaganfalldiagnose wurde anhand der klinischen Symptomatik und eines CCTs gestellt. Alle hier behandelten Patienten wurden mit schweren Schlaganfällen und Verschlüssen von großen intrazerebralen Gefäßen präsentiert, die sie von einer intravenösen Lysetherapie ausschlossen.

Der Ort des Gefäßverschlusses war Einschlusskriterium für die vorliegende Studie: Es wurden nur Verschlüsse der A. carotis interna, der A. cerebri media, A. vertebralis und A. basilaris berücksichtigt. 245 Patienten erfüllten das Einschlusskriterium. Folgend wurde die Klinikdatenbank nach Arztbriefen, Angiographie- und postinterventionellen CT-Befunden durchsucht. Nicht elektronisch gespeicherte Arztbriefe und Befunde älteren Datums wurden im Archiv der Neurologie eingesehen. Bei vier Patienten war die Datenlage unzureichend, sodass 241 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die gesamte Datenerhebung erfolgte retrospektiv.

Die verschiedenen Behandlungsverfahren waren die intraarterielle Lyse, die mechanische Rekanalisation oder eine Kombination aus intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation.

Der erste Teil dieser Arbeit konzentrierte sich auf die Blutungsrate des Kollektivs und deren Einflussfaktoren. Zur genauen Untersuchung der Einflussfaktoren postinterventioneller Blutungen wurden die Patienten im ersten Teil dieser Arbeit in Bluter und Nichtbluter eingeteilt. Daraufhin wurden die beiden Gruppen in Hinblick auf die Verteilungen der Parameter, die sich möglicherweise begünstigend auf die Entstehung einer postinterventionellen Blutung auswirkten, miteinander verglichen.

Der zweite Teil der Datenanalyse bezog sich auf den Vergleich der erhobenen Parameter bei unterschiedlichen Behandlungsverfahren.

## **3.2 Datenerhebung**

### **3.2.1 Präinterventionelle Daten**

Aus den Arztbriefen wurden das Alter des Patienten unmittelbar vor dem Zeitpunkt der Intervention, das Geschlecht, die Begleiterkrankungen, der Zeitpunkt des Symptombeginns sowie der neurologische Status bei Aufnahme entnommen. Aus den klinischen Angaben zum Zeitpunkt der Einlieferung des Patienten in die Klinik wurde retrospektiv der NIH Stroke Score bestimmt. Er ist ein weit verbreitetes Instrument zur Quantifizierung von fokal-neurologischen Defiziten und reicht von 0 (ohne pathologischen Befund) bis 42 (Tod). Wegen der besseren Genauigkeit wurden die präinterventionellen CT-Befunde zugunsten der erhobenen Befunde während der folgenden CT-Angiographien vernachlässigt.

Die Erhebung der Begleiterkrankungen beschränkte sich auf die Hauptrisikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall: Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Arrhythmia absoluta, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und sonstige Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler, Herzseptumdefekte, Zustand nach Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, Myo- und Endokarditis, koronare Gefäßerkrankung, Herzrhythmusstörungen.

### **3.2.2 Interinterventionelle Daten**

Aus den Angiographiebefunden wurden der Ort des Gefäßverschlusses, die Form der Intervention (Behandlungsverfahren), die Art und Menge des intraarteriell applizierten Lysats sowie Rekanalisationszeit und -erfolg extrahiert.

Beginn und Ende der Intervention konnten in den Interventionsbüchern der Neuroradiologie Homburg (Saar) eingesehen werden. Die Rekanalisationszeit wurde definiert als Summe der Zeit von Symptombeginn bis zum Ende der Intervention in Minuten.

Der Devicetyp wurde den Interventionsordnern der Abteilung entnommen.

### **3.2.3 Postinterventionelle Daten**

Postinterventionell erhielt jeder Patient ein Verlaufs-CT innerhalb von 24 Stunden. Aus den CT-Befunden wurde das Auftreten einer intrakraniellen Blutung entnommen. Als „symptomatische Blutung“ wurden alle Parenchymblutungen jeglicher Größe bezeichnet, die eine Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten um mindestens vier

Punkte auf der NIH Stroke Scale zur Folge hatten und binnen 24 Stunden nach Intervention auftraten. Der postinterventionelle Stroke Score wurde aus der Beschreibung des neurologischen Status bei Entlassung, die dem Arztbrief entnommen werden konnte, errechnet. Zur Beurteilung des Outcomes der Patienten wurde die modified Rankin Scale (Banks und Marotta 2007) benutzt, deren Grundlage ebenso die Zustandsbeschreibung der Patienten bei Entlassung war.

### **3.3 Neurologische Befunderhebungen**

#### **3.3.1 Die NIH Stroke Scale**

Die NIH Stroke Scale ist ein weit verbreitetes Instrument zur standardisierten Quantifizierung von neurologischen Defiziten nach Schlaganfall. Sie dient einerseits der Analyse des Zustands des Patienten in Hinblick auf die folgende Therapie, andererseits als Verlaufsparemeter. Die Skala besteht aus 11 Items und ihr Score reicht von 0 (ohne pathologischen Befund) bis 42 (Tod). In einer großen Studie an über 1200 Patienten fanden Adams et al. 1999 heraus, dass die NIH Stroke Scale einen hohen prädiktiven Wert für das Outcome des Patienten besitzt. Ein Wert  $\leq 6$  sagt eine gute Erholung voraus, wohingegen ein Wert  $\geq 16$  eine hohe Wahrscheinlichkeit für Tod oder schwere Behinderung prognostiziert (Adams et al. 1999). Kasner et al. fanden heraus, dass der Score auch retrospektiv eine hohe Reliabilität und Validität besitzt (Kasner et al. 1999). In dieser Studie wurde er benutzt, um den Zustand der Patienten vor und nach Intervention zu beschreiben und um jene Patienten zu identifizieren, die eine symptomatische Blutung nach Intervention erlitten. Eine Version der NIH Stroke Scale findet sich im Anhang dieser Arbeit.

#### **3.3.2 Die modified Rankin Scale**

Die modified Rankin Scale ist ein etabliertes Hilfsmittel zur Erfassung des Behinderungsgrades eines Patienten nach Schlaganfall. Sie beschreibt das funktionelle Ergebnis der Therapie und lässt sich schnell und einfach anwenden. Die Punkteverteilung der mRS reicht von 0 (keine Symptome) bis 6 (Tod). Nach schweren Schlaganfällen dokumentieren die Werte 0 bis 2 ein gutes klinisches Outcome, 3 bis 4 ein moderates und 5 bis 6 ein schlechtes. Eine Fassung der modified Rankin Scale ist im Anhang aufgeführt.

### **3.4 Bildgebung**

#### **3.4.1 Native kraniale CT**

Beim Eintreffen in unserer Klinik erhalten alle Patienten mit Schlaganfallsymptomatik eine native kraniale CT zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung und zum Nachweis einer bereits demarkierten Ischämie. Da die Daten der vorliegenden Studie retrospektiv erhoben wurden, konnte der initiale CT-Befund weitgehend vernachlässigt werden. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine interventionelle Behandlung und somit eine CT-Angiographie erhielten, durch die der Verschluss genauer dargestellt werden konnte.

Standardmäßig wird binnen 24 Stunden post interventionem ein Kontroll-CT angefertigt, die Befunde wurden wie oben beschrieben verwendet.

#### **3.4.2 CT-Angiographie**

Nach Indikationsstellung wurde bei allen Patienten, die in diese Studie eingeschlossen sind, eine CT-Angiographie der Kopf-Halsgefäße durchgeführt. Ziel der Angiographien war es, das verschlossene Gefäß darzustellen und mittels intraarterieller Rekanalisationsverfahren wiederzueröffnen.

### **3.5 Beschreibung der angewandten statistischen Methoden**

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 20.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden.

Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Die getesteten Variablen wiesen keine Normalverteilung auf (Kolmogorov-Smirnov-Test:  $p < 0,05$ ). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden daher durchgehend nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen.

Beim Vergleich von zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der H-Test nach Kruskal und Wallis angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die

erforderlichen Testvoraussetzungen erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war. In Einzelfällen, in denen diese Testvoraussetzung nicht gegeben war, wird dies jeweils bei der Ergebnisdarstellung erläutert.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen wurde.

Die Grafiken wurden mit SPSS und Word erstellt. Zur Darstellung der Mediane und Quartilsabstände wurden Boxplots angefertigt. Während in den Boxen der Median sowie die 25. bis 75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem kleinsten und größten Wert, sofern diese keine Ausreißer bzw. Extremwerte sind. Die Ausreißer sind dabei Werte, die zwischen  $1\frac{1}{2}$  bis 3 Boxlängen außerhalb der Box lagen; sie sind in den Grafiken als Kreise dargestellt, während Extremwerte, die mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessen wurden, als Kreuze aufgetragen sind. Die kategorisierten Daten wurden grafisch mit Hilfe von Balkendiagrammen dargestellt.

Alle Werte wurden zur vereinfachten Rezeption je nach Nachkommastellen auf- bzw. abgerundet.

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe von Medline.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Basisparameter des Patientenkollektivs

Von den 241 untersuchten Patienten waren 105 Frauen (44%) und 136 Männer (56%). Der älteste Patient war 91, der jüngste 5 Jahre alt (Mittelwert 64 Jahre).

Die häufigste Verschlusslokalisation war die A. cerebri media (53%), gefolgt von der A. basilaris (26%) und der A. carotis interna (18%). Weitere Verschlusslokalisationen waren die A. vertebralis, A. cerebri anterior und A. cerebri posterior. Deren Anteil war sehr gering und wurde hier nicht weiter berücksichtigt.

Von den 241 untersuchten Patienten erlitten insgesamt 26 eine symptomatische Blutung, das entspricht 11%.

**Tabelle 1** Basisparameter des Patientenkollektivs

	insgesamt
n	241
Frauen, n (%)	105 (44)
Männer	136 (56)
Alter, J (M $\pm$ SD)	64 $\pm$ 16
Verschlusslokalisation, n (%)	
A. cerebri media	127 (53)
A. basilaris	62 (26)
A. carotis interna	43 (18)
A. vertebralis	6 (2)
Symptomatische Blutung, n (%)	26 (10,8)
Präinterv. NIHSS (M $\pm$ SD)	21 $\pm$ 6
Postinterv. NIHSS (M $\pm$ SD)	22 $\pm$ 13

## 4.2 Vergleich der erhobenen Parameter mit versus ohne symptomatische Blutung

Das Geschlechterverhältnis der Bluter- versus Nichtblutergruppe war verglichen mit dem Gesamtkollektiv fast genau umgekehrt: 42% Männer versus 58% Frauen.

Die Patienten, die eine symptomatische Blutung erlitten, waren im Mittel  $68 \pm 12$  Jahre alt und damit älter als das Gesamtkollektiv und die Nichtbluter, deren Mittelwert des Alters  $64 \pm 16$  Jahre betrug. Ein statistischer Zusammenhang ließ sich mit  $p = 0,2$  nicht herstellen.

**Tabelle 2** Vergleich der erhobenen Parameter mit versus ohne symptomatische Blutung

	Symptomatische Blutung ja	Symptomatische Blutung nein	p
n (%)	26 (11)	215 (89)	
Frauen, n (%)	15 (58)	90 (42)	
Männer	11 (42)	125 (58)	
Alter, J (M $\pm$ SD)	$68 \pm 12$	$64 \pm 16$	0,2
Verschlusslokalisation, n (%)			
A. cerebri media	12 (46)	115 (53)	0,7
A. carotis interna	7 (27)	36 (17)	
A. basilaris	7 (27)	55 (26)	
IA rtPA, mg (M $\pm$ SD)	$28 \pm 20$	$23 \pm 15$	0,4
IA Urokinase, IE x 1000 (M $\pm$ SD)	$993 \pm 174$	$924 \pm 279$	0,6
Bridginglyse, n (%)	7 (27)	81 (38)	0,2
IV rtPA mg (M $\pm$ SD)	$54 \pm 19$	$59 \pm 20$	0,6
Begleiterkrankungen, n (%)			
Arterielle Hypertonie	15 (58)	133 (62)	0,4
Nikotinabusus	2 (8)	54 (25)	0,03
Vorhofflimmern	6 (23)	70 (33)	0,2
Diabetes mellitus	6 (23)	30 (14)	0,2
Hyperlipidämie	2 (8)	58 (27)	0,02
Rekanalisierungszeit, Min (M $\pm$ SD)	$380 \pm 223$	$390 \pm 295$	0,9
Rekanalisationserfolg, n (%)			0,5
komplett	8 (8)	92 (92)	
teilweise	13 (13)	85 (87)	
nein	5 (12)	35 (88)	
NIHSS vorher, (M $\pm$ SD)	$23 \pm 7$	$21 \pm 6$	0,04
NIHSS nachher, (M $\pm$ SD)	$30 \pm 12$	$19 \pm 12$	0,00
mRS bei Entlassung, (M $\pm$ SD)	$5,7 \pm 0,5$	$4 \pm 1,6$	0,00



Bei den Patienten, die eine symptomatische postinterventionelle Blutung erlitten, war die Verteilung der Verschlusslokalisationen der des Gesamtkollektivs sehr ähnlich. Lediglich der Anteil von Verschlüssen der A. carotis interna war im Vergleich zum Gesamtkollektiv etwas höher (27% versus 18%).

Die Mengen der intraarteriell applizierten Lysate waren in der Blutergruppe größer als in der Nichtblutergruppe, jedoch ließ sich für diese Ergebnisse keine statistische Signifikanz errechnen.

Die intraarteriell applizierte Urokinasedosis war in der Blutergruppe höher als bei den Nichtblutern: Sie betrug in der Blutergruppe im Mittel 993.000 IE, in der Nichtblutergruppe 924.000 IE. Die Intraarteriell applizierte Dosis an rtPA lag mit 28 mg in der Blutergruppe über den 23 mg der Nichtblutergruppe.

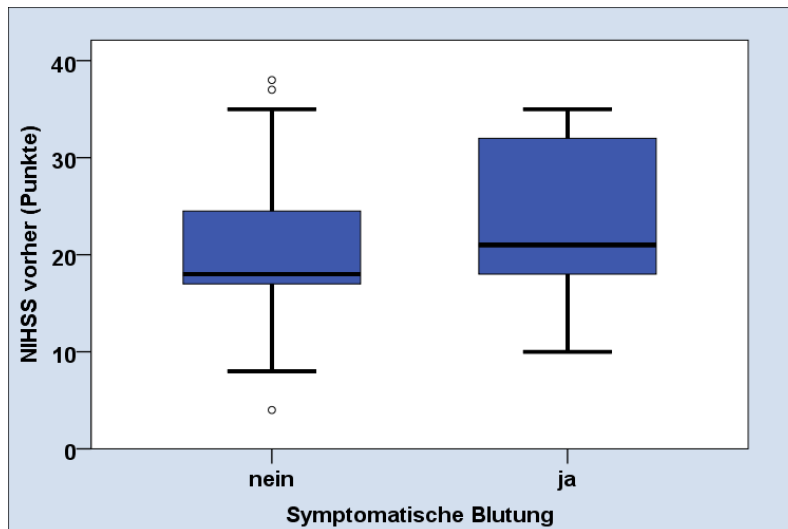
Die Verwendung einer Bridginglyse hatte statistisch keinen Einfluss auf das Auftreten einer symptomatischen Blutung. Die Patienten, die eine Bridginglyse erhielten, erlitten sogar seltener eine postinterventionelle Blutung als jene, die keine Bridginglyse bekamen (8% versus 12%). Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant. Gemittelt betrug die intravenös applizierte rtPA-Menge in der Blutergruppe 54 mg und in der Nichtblutergruppe 59 mg. Statistisch blieb dieses Ergebnis mit  $p = 0,6$  ohne statistische Signifikanz.

Innerhalb der Blutergruppe litten 58% der Patienten an arterieller Hypertonie, in der Nichtblutergruppe 62% ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,4$ ). 8% der Patienten der Blutergruppe hatten einen anamnestisch eruierbaren Nikotinabusus in der Nichtblutergruppe 25%. Der Fisher-Test zeigte für dieses Ergebnis eine zweiseitige Signifikanz. 23% der Patienten in der Blutergruppe litten an Vorhofflimmern, in der Nichtblutergruppe waren es 33%,  $p = 0,2$ . In der Gruppe der postinterventionellen Blutung waren 23% Diabetiker, in der Gruppe ohne Blutung 14% mit  $p = 0,2$ . In der Blutergruppe litten 8% der Patienten an Hyperlipidämie, 27% der Nichtblutergruppe. Der Test nach Fisher zeigte eine zweiseitige Signifikanz für dieses Ergebnis.

Die Rekanalisierungszeit betrug in der Patientengruppe mit anschließender symptomatischer Blutung im Mittel 380 Minuten, in der Gruppe ohne Blutung 390 Minuten. Der p-Wert betrug hier 0,9.

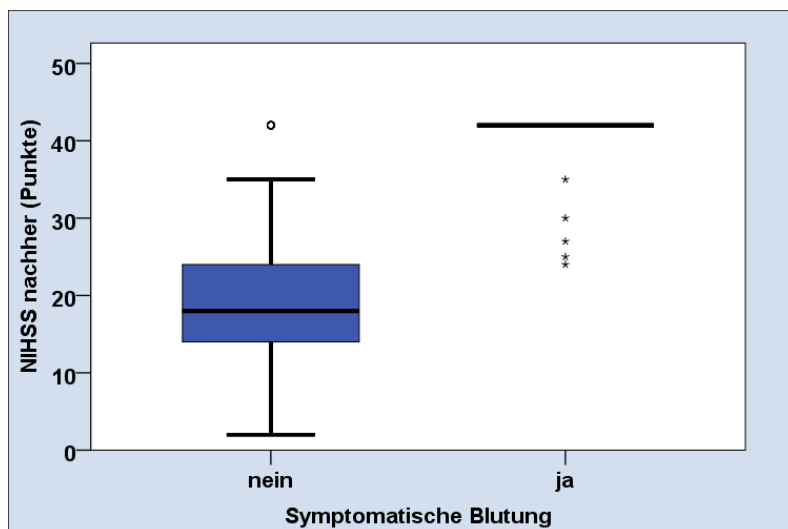
Symptomatische Blutungen trafen mit 50% am häufigsten bei teilweise rekanalisierten Patienten auf, gefolgt von erfolgreich rekanalisierten Patienten mit 31%. Die geringste Blutungsrate fiel auf die Gruppe der nicht rekanalisierten Patienten mit 19% ( $p = 0,5$ ).

Patienten, die eine symptomatische Blutung erlitten, hatten präinterventionell einen gemittelten NIH Stroke Score von  $23 \pm 7$ . Bei Patienten ohne symptomatische Blutung betrug der Score im Mittel  $21 \pm 6$ . Für dieses Ergebnis ließ sich statistische Signifikanz nachweisen,  $p = 0,04$ .



**Abbildung 1** präinterventioneller NIHSS mit versus ohne Blutung

Der Mittelwert des NIHSS betrug nach dem Auftreten einer symptomatischen Blutung  $30 \pm 12$ . Bei Patienten ohne symptomatische Blutung betrug er  $19 \pm 12$ . Dieses Ergebnis war ebenso statistisch signifikant mit  $p < 0,01$ .

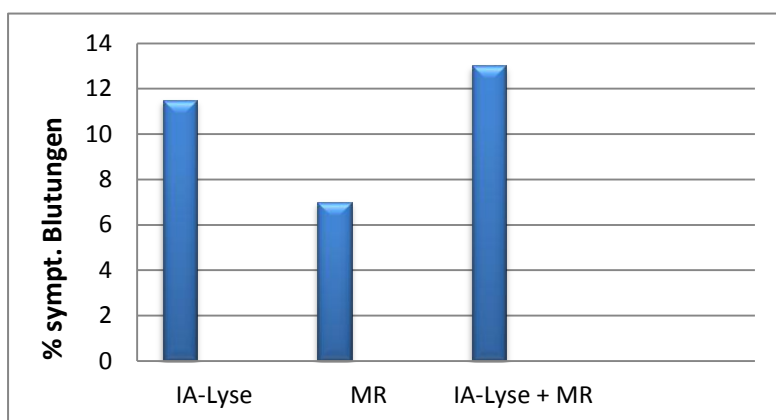


**Abbildung 2** postinterventioneller NIHSS mit versus ohne Blutung

Beim Auftreten einer symptomatischen Blutung betrug der Mittelwert  $5,7 \pm 0,5$ . Bei der Gruppe der Nichtbluter waren der Mittelwert  $4 \pm 1,6$ . Dieses Ergebnis war statistisch signifikant mit einem  $p < 0,01$ .

### 4.3 Verteilung der symptomatischen Blutungen auf unterschiedliche Behandlungsverfahren

In der Patientengruppe, die rein mechanisch rekanalisiert wurde (MR), war die Blutungsrate mit 7% am niedrigsten. Die Blutungsraten von intraarterieller Lyse und intraarterieller Lyse plus mechanischer Rekanalisation (IA-Lyse + MR) lagen nah beieinander, 11,5% und 13%. Der Stichprobenumfang war zu klein, um statistische Signifikanz nachweisen zu können ( $p = 0,5$ ).



**Abbildung 3** Verteilung der symptomatischen Blutungen in den einzelnen Behandlungsverfahren

In der vorliegenden Studie betrug die Anzahl Penumbra-behandelter Patienten  $n = 56$  mit einer Blutungsrate von 9 %, die Solitaire-behandelter Patienten  $n = 42$  mit einer Blutungsrate von 12%. Ein Hinweis auf einen statistisch belegbaren Zusammenhang zwischen Devicetyp und dem Auftreten einer symptomatischen Blutung ergab sich nicht.

Die unterschiedlichen Devices wurden je nach Erfahrung und aktuellem Stand der Entwicklung eingesetzt, nicht nach Verschlusslokalisation oder Schlaganfallgenese. Interessant ist deshalb die Beobachtung, dass bei Verwendung des Penumbra-Devices in der Mehrzahl der Fälle (62%) auf die intraarterielle Gabe von Lysat verzichtet wurde. Bei der Anwendung des Solitaire-Devices verhielt es sich genau umgekehrt: Hier wurde in der Mehrzahl (65%) eine zusätzliche intraarterielle Lyse injiziert. Zusammengenommen mit dem Fund, dass die

Blutungsrate nach Verwendung des Penumbra-Devices etwas unter der des Solitaire-Devices lag, lässt sich hier ein weiterer Hinweis für die schädigende Wirkung von rtPA auf die Gefäßintegrität feststellen.

**Tabelle 3** Verteilung der symptomatischen Blutungen

	insgesamt	Symptomatische Blutung ja	Symptomatische Blutung nein	p
n (%)	241 (100)	26 (11)	215 (89)	
Behandlungsverfahren, n (%)				0,5
IA-Lyse	104 (43)	12 (11,5)	92 (88,5)	
MR	60 (25)	4 (7)	56 (93)	
IA-Lyse + MR	77 (32)	10 (13)	67 (87)	
Devicetyp, n (%)				0,8
Penumbra	56 (42)	5 (9)	51 (91)	
Solitaire	42 (31)	5 (12)	37 (88)	

#### 4.4 Vergleich der erhobenen Parameter bei unterschiedlicher Behandlung

Das Behandlungsverfahren, welches in dieser Studie am häufigsten angewandt wurde, war die IA-Lyse. Bis zum Jahr 2005 wurde in der Interventionellen Neuroradiologie am Universitätsklinikum des Saarlandes als endovaskuläre Therapie hauptsächlich mit der intraarteriellen Lyse gearbeitet. Nur in wenigen Fällen wurden zusätzlich zur intraarteriellen Lyse auch mechanische Manipulationen mit Mikrodraht durchgeführt. Seit der Einführung der mechanischen Devices im Jahr 2005 kamen diese immer häufiger zum Einsatz, wo immer möglich in Kombination mit intraarteriell appliziertem Lysat. Insgesamt wurden in den Jahren 2009/10 dreimal mehr Interventionen mit mechanischen Devices durchgeführt als solche mit nur intraarterieller Applikation von Lysat.

Bei 104 Patienten wurde eine intraarterielle Lyse durchgeführt (IA-Lyse), bei 60 Patienten eine mechanische Rekanalisation (MR) und bei 77 Patienten eine Kombination aus IA-Lyse und MR.

Bis zum Jahr 2005 erfolgte eine mechanische Manipulation ausschließlich mit Mikrodraht. 2005 wurde das „Penumbra“-Device eingeführt, 2007 dann das „Phenox“-Device. Seit 2009 war das „Solitaire“-Device in Benutzung abwechselnd mit den zuvor genannten, seit Mai 2010 wurde ausschließlich mit dem „Solitaire“-Device gearbeitet. Bei der alleinigen mechanischen Rekanalisation ohne intraarterielle Lyse kam das Penumbra-Device am häufigsten zur Anwendung (in 59% der Fälle) und bei der Kombinationstherapie das Solitaire-Device (in 36% der Fälle). Mit „Phenox“ und „Mikrodraht“ behandelte Patienten wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht rechnerisch berücksichtigt.

**Tabelle 4** Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsverfahren

	IA-Lyse	MR	IA-Lyse + MR	p
n (%)	104 (43)	60 (25)	77 (32)	
Devicetyp, n (%)				0,006
Penumbra		35 (59)	21 (28)	
Solitaire		15 (25)	27 (36)	
Verschlusslokalisation, n (%)				0,002
A. cerebri media	45 (43)	36 (60)	46 (60)	
A. basilaris	39 (37)	8 (13)	15 (19)	
A. carotis interna	15 (14)	16 (27)	12 (16)	
A. vertebralis	5 (5)	-	1 (1)	
Bridginglyse, n (%)	16 (15)	34 (57)	38 (49)	0,00
IV rtPA mg (M ± SD)	49 ± 16	64 ± 21	57 ± 19	0,02
Rekanalisationszeit, Min (M ± SD)	388 ± 232	407 ± 395	377 ± 260	0,2
Rekanalisationserfolg, n (%)				0,006
komplett	32 (31)	25 (42)	43 (57)	
teilweise	46 (45)	25 (42)	27 (35)	
nein	25 (24)	10 (17)	6 (8)	
NIHSS vorher, (M ± SD)	22 ± 7	20 ± 5	20 ± 5	0,06
NIHSS nachher, (M ± SD)	23 ± 13	23 ± 13	20 ± 13	0,3
mRS bei Entlassung, (M ± SD)	4,1 ± 1,7	4,4 ± 1,4	3,9 ± 1,8	0,4

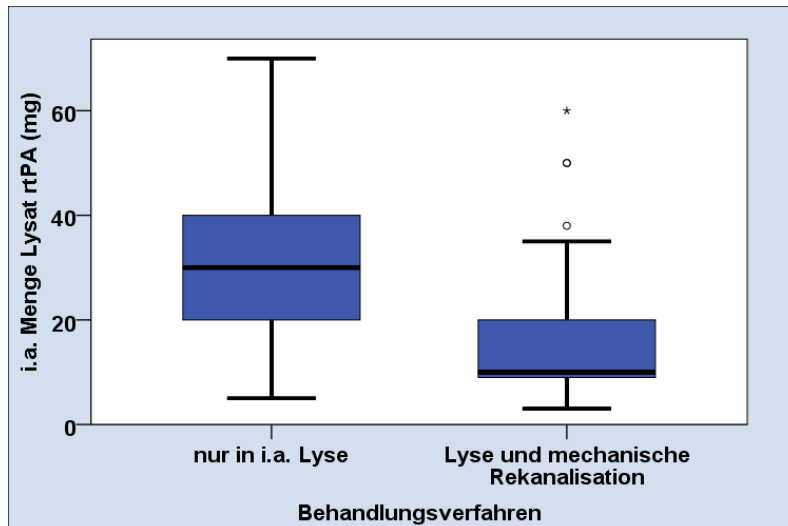
Diese Studie zeigte ein signifikantes Ergebnis dafür, dass die proximalen Verschlüsse der A. basilaris und der A. vertebralis zum größten Teil mit intraarterieller Lyse behandelt wurden, während bei Verschlüssen der A. cerebri media hauptsächlich mechanisch und mit der

Kombinationstherapie aus intraarterieller Lyse plus mechanischer Rekanalisation therapiert wurde ( $p = 0,02$ ). Seit der Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten durch die mechanischen Rekanalisationsverfahren ist dies jedoch im Wandel: Heute werden auch diese Verschlüsse mit guten Ergebnissen durch die Kombinationstherapie behandelt. Die Behandlung von Verschlüssen der A. carotis interna wurde deutlich häufiger rein mechanisch therapiert. Auch hier veränderte sich das Behandlungsregime seit Einführung des „Solitaire“-Devices zu Gunsten der Kombinationstherapie, wann immer möglich in Kombination mit Bridginglyse.

Für jegliche Form der Thrombolyse (intravenös und intraarteriell) wurde als Lysat um 2001 hauptsächlich Urokinase verwendet, welches dann um 2007 herum von rtPA abgelöst wurde. Seit 2008 war fast ausschließlich rtPA in Gebrauch. Es wurden insgesamt –abhängig vom mitbehandelnden Neurologen und interventionierenden Neuroradiologen– sehr unterschiedliche Dosen von Urokinase und rtPA sowohl intraarteriell als auch intravenös als Bridginglyse appliziert. Dabei war die Lysatmenge, die für eine intraarterielle Anwendung noch zur Verfügung stand, abhängig von der präinterventionell verabreichten intravenösen Lysatgabe. Insgesamt sollten die Mengen 1.250.000 IE Urokinase oder 0,9 mg rtPA pro Kilogramm Körpergewicht bzw. 80 bis 90 mg rtPA nicht überschreiten.

Bei Patienten, die Urokinase erhielten, war das Verhältnis höher zugunsten der Kombinationstherapie. Dort wurden im Mittel ca. 70.000 IE mehr Urokinase appliziert als bei der alleinigen IA-Lyse. Dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,4$ ).

Patienten, die nur eine intraarterielle Lyse bekamen, erhielten im Mittel  $31 \pm 16$  mg rtPA. Das war fast doppelt so viel wie bei Patienten mit der Kombinationstherapie: Diese bekamen gemittelt nur  $16 \pm 12$  mg. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant mit  $p < 0,01$ .



**Abbildung 4** Intraarterielle Menge rtPA [mg] bei verschiedenen Behandlungsverfahren

Von den 241 Patienten erhielten 88 [36%] eine Bridginglyse. Regelmäßig wurde die Bridginglyse erst seit 2007 verabreicht, vorher wurde sie nur vereinzelt gegeben. Am häufigsten wurde eine Bridginglyse mit 43% bei der Kombinationstherapie angewandt, gefolgt von der rein mechanischen Rekanalisation mit 39%. Bei der reinen IA-Lyse wurde auffällig seltener, in nur 18% der Fälle, die Therapie mit einer Bridginglyse gestartet. Dieses Ergebnis war mit  $p < 0,01$  signifikant.

Nur zwei Patienten erhielten Urokinase als intravenöse Bridginglyse, auf deren verwendete Lysatmenge soll hier aufgrund der geringen Fallzahl nicht weiter eingegangen werden. Seit 2008 ist fast ausschließlich rtPA in Gebrauch. RtPA wurde sowohl zur präinterventionellen Bridginglyse als auch intraarteriell in den Thrombus gespritzt, deshalb variierten die individuellen Dosen der intravenösen Gabe von rtPA erheblich. Manche Patienten erhielten eine Bridginglyse mit 90 mg rtPA in Verbindung mit einer reinen mechanischen Rekanalisation. Bei anderen Patienten wurde eine intravenöse Bridginglyse von maximal 15 mg rtPA mit 25 mg intraarteriell appliziertem rtPA kombiniert.

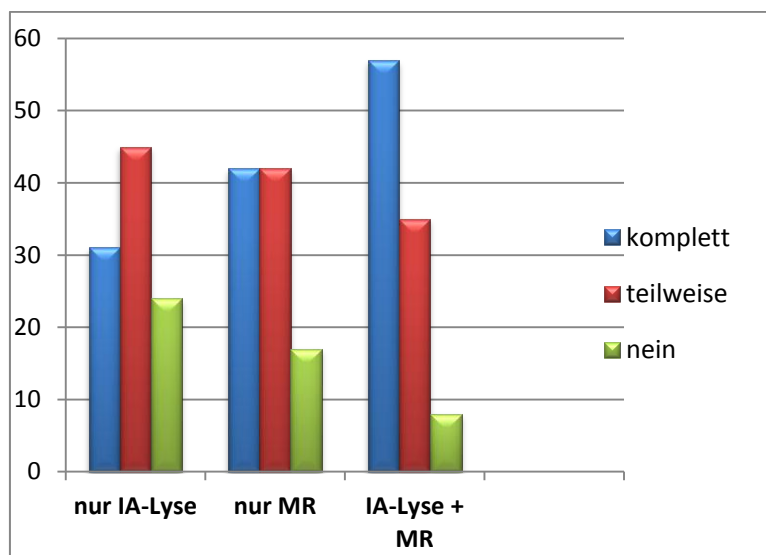
Im betrachteten Patientenkollektiv erhielten die Patienten, die nur mechanisch rekanalisiert wurden, die höchste Dosis an intravenösem rtPA, der Mittelwert betrug  $63 \pm 21$  mg. Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, bekamen im Mittel  $57 \pm 19$  mg rtPA intravenös. Die Behandlungsgruppe mit reiner IA-Lyse erhielt gemittelt  $49 \pm 16$  mg intravenöses rtPA. Statistisch erwies sich dieses Ergebnis als signifikant mit  $p = 0,02$ .

Die rtPA-Menge der Bridginglyse war in der Blutergruppe geringer als in der Nichtblutergruppe,  $59 \pm 20$  mg versus  $54 \pm 19$  mg,  $p = 0,6$ .

Das Zeitfenster bis zur Rekanalisation war bei der Kombinationstherapie mit  $377 \pm 260$  Minuten am kürzesten. Bei der reinen IA-Lyse betrug es  $388 \pm 232$  Minuten. Bei der MR war es mit  $407 \pm 395$  Minuten am längsten. Der p-Wert betrug 0,2.

Insgesamt wurden 100 behandelte Patienten (42%) erfolgreich rekanalisiert, 98 Patienten (41%) teilweise und bei 41 Patienten (17%) ließ sich kein Rekanalisationserfolg feststellen. Bei 2 Patienten war die Datenlage zu diesem Punkt unzureichend. Der größte Behandlungserfolg konnte bei der Patientengruppe festgestellt werden, die die Kombinationstherapie aus IA-Lyse und MR erhielt. Dort wurde das betroffene Gefäß in 57% der Fälle komplett rekanalisiert. Bei der reinen MR konnte in 42% der Fälle erfolgreich rekanalisiert werden, bei nur IA-Lyse in 31%.

Der größte Anteil teilweise rekanalisierter Gefäße konnte in der Gruppe verzeichnet werden, die lediglich IA-Lyse erhielt (45%). Nicht rekanalisierte Gefäße wurden am häufigsten in der Gruppe der rein IA-lysierten Patienten gefunden (24%). Dieses Ergebnis war signifikant ( $p = 0,006$ ).



**Abbildung 5** Rekanalisationserfolg bei verschiedenen Behandlungsverfahren



Der NIHSS vor Behandlung betrug bei nur IA-Lyse im Mittel  $22 \pm 7$ , bei der Kombinationstherapie  $20 \pm 5$  und bei nur MR ebenso  $20 \pm 5$ . Es ließ sich ein Trend für dieses Ergebnis nachweisen ( $p = 0,059$ ).

Der postinterventionelle NIHSS war nach der Kombinationstherapie mit  $20 \pm 13$  am niedrigsten. Bei nur IA-Lyse und nur MR war er gleich:  $23 \pm 13$ . Der p-Wert hierfür betrug 0,3. Der Mittelwert der mRS bei Entlassung betrug bei der Kombinationstherapie  $3,9 \pm 1,8$ . Bei nur IA-Lyse betrug er  $4,1 \pm 1,7$  und bei MR  $4,4 \pm 1,4$ . Mit einem p-Wert von 0,4 war dieses Ergebnis ohne statistische Signifikanz. In diese Berechnungen flossen auch die Scores der Patienten ein, die eine postinterventionelle Blutung erlitten. Da diese in 80% der Fälle verstorben sind, wurden die Mittelwerte für NIHSS und mRS zu höheren Werten verzerrt. Von den 77 Patienten, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, erreichten 16 ein gutes klinisches Outcome (mRS 0 bis 2), das sind 21%. Bei den 104 Patienten, die nur intraarterielles Lyse erhielten, waren es 17 Patienten, das entspricht 16%. Bei den 60 nur mechanisch rekanalisierten Patienten hatten lediglich 5 postinterventionell ein gutes klinisches Outcome, dies entspricht 8%.

## 5. Diskussion

### 5.1 Symptomatische postinterventionelle Blutungen

Jegliche Form rekanalisierender Therapie nach ischämischem Schlaganfall steigert die intrakranielle Blutungsrate (Jansen und Brückmann 2011). Die in dieser Untersuchung ermittelte allgemeine Blutungsrate entsprach mit 11% den Blutungsraten der bisher durchgeführten Studien zu den endovaskulären Behandlungsmethoden. Für die intraarterielle Lyse wurden Blutungsraten von 9% (MELT, Ogawa et al. 2007), 10% in PROACT II (Furlan et al. 1999) bis 15,4% in PROACT I (del Zoppo et al. 1998) gefunden. Die Studienlage zu mechanischen Rekanalisationsverfahren ist abgesehen von Single-Center-Studien mit kleiner Fallzahl bisher noch gering. Multizentrische Studien mit nennenswerter Patientenzahl waren die Merci-Studie (Smith et al. 2005), die Multi-Merci-Studie (Smith et al. 2008) und der Penumbra Pivotal Stroke Trial (Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators 2009). In diesen Studien betrugen die Blutungsraten 7,8% (Smith et al. 2005), 9,8% (Smith et al. 2008) und 11,2% (Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators 2009).

In der vorliegenden Studie waren die Blutungsraten der Rekanalisationsverfahren, in denen intraarterielles Lysat verwendet wurde, mit 11,5% und 13% größer als beim rein mechanischen Behandlungsverfahren, das eine Rate von nur 7% zeigte. Dieses Ergebnis bestätigte das einer großen, multizentrischen Studie von Singer et al., in der höhere Blutungsraten bei intraarteriell verwendetem Lysat versus intravenös appliziertem Lysat gefunden wurden (Singer et al. 2009). Eine weitere große Studie, die das mechanische Rekanalisationsverfahren mit dem Merci-Device untersucht, Multi-Merci, zeigte ähnliche Ergebnisse wie die in dieser Studie vorliegenden: Bei Patienten, die kein rtPA erhielten (weder intraarteriell noch intravenös), betrug die Rate symptomatischer postinterventioneller Blutungen 7,8% und bei Patienten, die rtPA entweder intraarteriell oder intra-venös erhielten, 11% (Smith et al. 2008).

Zwar konnte das hier vorliegende Ergebnis der differierenden Blutungsraten der unterschiedlichen Behandlungsverfahren nicht mit statistischer Signifikanz belegt werden, dennoch ergab sich ein starker Hinweis für die blutungstriggernde Wirkung von rtPA in ischämisch verletztem Gewebe. Zum besseren Verständnis der Wirkung von rtPA in ischä-

mischem Gewebe wird im Folgenden genauer auf die Pathogenese der postinterventionellen intrazerebralen Blutung eingegangen.

## **5.2 Pathophysiologie der postinterventionellen intrazerebralen Blutung**

Die pathophysiologischen Vorgänge, die zu einer postinterventionellen intrazerebralen Blutung führen, sind multifaktoriell und komplex. Eine Rolle spielen dabei der direkte Effekt des verabreichten Lysats, die ischämisch zerstörte Blut-Hirn-Schranke und die Gefäßwandschädigung durch mechanische Manipulation (Mokin et al. 2012).

Die Gefahr, eine intrazerebrale Blutung durch mechanische Verletzung von Blutgefäßen hervorzurufen, ist selbsterklärend. Die anderen Faktoren werden näher erläutert.

Die direkten Effekte der Fibrinolytika sind wichtige pathogenetische Faktoren für die Entstehung intrazerebraler Blutungen. Im Folgenden wird näher auf die Wirkung von rtPA eingegangen, da dies hier seit 2007 ausschließlich in Gebrauch und gut untersucht ist. Die Verwendung von rtPA hemmt die Gerinnungsneigung des Blutes. Der gerinnungshemmende Effekt von rtPA ist der augenscheinlichste Auslöser für eine postinterventionelle Blutung und dennoch vernachlässigbar. Wie oben erläutert, wirkt rtPA thrombusspezifisch, d.h. es wird erst durch die Bindung an Fibrin aktiviert. Außerdem hat es eine sehr kurze Halbwertszeit (drei bis acht Minuten). Bei Gefäßintegrität und Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke müsste die thrombolytische Wirkung von rtPA also folgenlos bleiben. Entscheidender für die Entstehung einer postinterventionellen Blutung ist die von Kidwell et al. 2008 nachgewiesene schädigende Wirkung von rtPA auf die Blut-Hirn-Schranke durch dessen neurovaskuläre Toxizität (Kidwell et al. 2008). In bereits ischämisch zerstörtem Gewebe wird durch sie die Gefahr einer Blutung potenziert. Eine von Singer et al. durchgeführte Datenanalyse von 645 Patienten zum Vergleich von intravenöser und intraarterieller Thrombolyse konnte die Verwendung von intraarteriellem Lysat (Urokinase und rtPA) als einzigen unabhängigen Faktor herausstellen, der mit einer gesteigerten Blutungsrate assoziiert werden konnte (Singer et al. 2009). Auch in der vorliegenden Studie war die Blutungsrate bei den Behandlungsverfahren, die die Verwendung von intraarteriellem Lysat beinhalten, etwa doppelt so hoch wie bei der alleinigen mechanischen Rekanalisation. Dabei scheint

auch die Lysatdosis eine Rolle für das Auftreten einer postinterventionellen Blutung zu spielen. Die applizierten Lysatmengen für Urokinase und rtPA waren in der Blutergruppe etwas höher als in der Nichtblutergruppe. Die Differenz der Lysatdosen war zwischen Blutern und Nichtblutern zu gering und die Stichprobe zu klein, um dieses Ergebnis mit statistischer Signifikanz zu belegen. Außerdem differierten die Lysatmengen zwischen den einzelnen Patienten so sehr, dass sich kein einheitliches Muster, das als Vergleichsgrundlage dienen könnte, erkennen ließ. Das lag daran, dass dies eine retrospektive Studie war, für die es kein Studienprotokoll gab. Die einzigen großen Studien zur intraarteriellen Lyse, PROACT I und PROACT II können hier zum Vergleich der Lysatmengen nicht herangezogen werden, da in diesen Prourokinase verwendet wurde. In einer anderen Studie von Brekenfeld et al. interpretierten die Autoren ihre Untersuchungsergebnisse von 294 Patienten so, dass deren geringe Blutungsrate von 4,8% in einer Dosislimitierung von 1.000.000 IE Urokinase pro Patient begründet lag, die nur in wenigen Fällen überschritten wurde (bei 10 von 194 Patienten, Brekenfeld et al. 2007). Neuere Studien zur Dosis-Eskalation zeigten ebenso gesteigerte Blutungsraten bei erhöhten Lysatdosen von Desmoteplase und Tenecteplase (Khatri et al. 2007). Die Autorin wies jedoch darauf hin, dass bei einer Dosisbegrenzung ein adäquates Nutzen-Risiko-Profil nicht aus den Augen verloren werden darf, d.h. dass der thrombolytische Erfolg bei zu großer Dosisminderung ausbleibt; auch wenn damit das Blutungsrisiko minimiert werden kann, profitieren die Patienten dennoch nicht von der Therapie. Um den dosisabhängigen Effekt von rtPA auf die Blutungsrate genauer darzustellen, bedarf es einer prospektiven Studie mit definierten Lysatmengen.

Die ischämische Zerstörung der Integrität von Mikrogefäßen spielt eine ausschlaggebende Rolle für die Entstehung einer postinterventionellen Blutung. In intaktem Hirngewebe wird das Hirnparenchym durch einige Barrieren in den Mikrogefäßen vor Blutaustritt geschützt: Durch die Blut-Hirn-Schranke (interzelluläre Tight Junctions im Gefäßendothel), die Basalmembran der Gefäße und perivaskuläre Astrozyten. In ischämischem Gewebe wird eine Kaskade mikrobiologischer Vorgänge aktiviert, die eine Zerstörung dieser Barrieren und eine Extravasation von Plasma und Blutzellen zur Folge hat, eine hämorrhagische Transformation entsteht. Zusätzliche Faktoren wie größere Gefäßverletzungen, verschleppte Thrombemboli oder hoher Blutdruck führen dann konsekutiv zur intraparenchymalen Blutung (del Zoppo et al. 1998). Da der NIHSS mit der Infarktgröße und mit dem Ausmaß an

gestörten Barrieren korreliert, wächst die Wahrscheinlichkeit einer postinterventionellen intrazerebralen Blutung bei steigendem Ausgangs-NIHSS.

In der vorliegenden Studie konnte ein positiver Zusammenhang zwischen hohem Ausgangs-NIHSS und dem Auftreten einer postinterventionellen Blutung nachgewiesen werden. Der Ausgangs-NIHSS war der einzige identifizierbare Prädiktor für eine postinterventionelle Blutung. So konnte diese Studie das Ergebnis einer von Kidwell et al. 2002 durchgeführten Analyse von 89 Patienten bestätigen, die einen hohen NIHSS als starken Prädiktor für eine intra-zerebrale Blutung auch nach intraarterieller Lyse mit rtPA identifizierte. Singer et al. fanden 2008 eine steigende postinterventionelle Blutungsrate nach intravenöser oder intra-arterieller Lyse bei steigender Läsionsgröße in der Schlaganfall-MRT (DWI) (Singer et al. 2008).

Weitere Rückschlüsse auf die Korrelation zwischen Infarktgröße und Blutungsrate lieferte die Betrachtung der Verschlusslokalisation. Verglichen mit der Grundverteilung der Diagnosen erlitten hier im Verhältnis mehr Patienten mit einem Verschluss der A. carotis interna und der A. basilaris eine postinterventionelle symptomatische Blutung als solche mit Verschlüssen der A. cerebri media. Die A. carotis interna und die A. basilaris haben die größten Versorgungsgebiete und konsekutiv das größte Areal ischämisch verletzten Gewebes.

Zur Assoziation zwischen dem Verschlussort und dem Auftreten von postinterventionellen Blutungen existieren nur wenige Daten. Die IMS Study Investigators identifizierten 2006 in einer Studie an 80 Patienten, die intravenöses und intraarterielles rtPA als Schlaganfalltherapie erhielten, den Verschluss der A. carotis interna als unabhängigen Prädiktor für eine postinterventionelle Blutung (IMS Study Investigators 2006).

Ein hoher NIHSS vor Behandlung ist auch in einigen Studien zur intravenösen Lyse nach Schlaganfall als Risikofaktor für eine postinterventionelle Blutung herausgestellt worden (The NINDS t-PA Stroke Study Group 1997), so ist der NIHSS auch Bestandteil diverser Scores zur Berechnung des Blutungsrisikos nach intravenöser Lyse, z.B. des GRASPS-Scores und des SPAN 100-Scores (Menon et al. 2012, Saposnik et al. 2012). Der SPAN 100-Score errechnet sich aus der Addition von Patientenalter und Baseline-NIHSS. Ein Ergebnis >100

wird als SPAN-positiv,  $<100$  als SPAN-negativ bezeichnet. In der dazu erschienenen Studie wurden höhere Blutungsraten nach intravenöser rtPA-Gabe bei SPAN-positiven als bei SPAN-negativen Patienten gefunden (Saposnik et al. 2012).

Ob das Patientenalter einen Einfluss auf das Auftreten einer postinterventionellen Blutung hat, ist bisher ungeklärt. Es fließt in die Berechnung des oben erläuterten SPAN-Score ein und auch andere Autoren identifizierten das Patientenalter als Prädiktor für eine intrazerebrale Blutung nach intravenöser Lyse mit rtPA (Larrue 2001, Whiteley et al. 2012). In einem anderen Score zur Berechnung des Blutungsrisikos nach Intervention fand das Alter des Patienten keinen Eingang (HAT-Score, Lou et al. 2008). In der vorliegenden Studie waren die Patienten, die eine postinterventionelle Blutung erlitten, zwar älter als die Patientengruppe ohne postinterventionelle Blutung, jedoch war die untersuchte Kohorte zu klein, um dieses Ergebnis mit statistischer Relevanz zu belegen. Genauere Untersuchungen, die den Einfluss des Patientenalters berücksichtigen, stehen also noch aus.

### **5.3 Weitere Risikofaktoren für eine postinterventionelle Blutung**

Abgesehen von einem hohen Ausgangs-NIHSS und der intraarteriellen Verwendung von Lysaten wurden in den Untersuchungen zur intraarteriellen Lyse folgende Risikofaktoren für die gesteigerten postinterventionellen Blutungsraten identifiziert: Eine längere Rekanalisationszeit, erhöhte Blutglukosewerte und eine verminderte Thrombozytenzahl (Kidwell et al. 2002), eine schlechte kollaterale Gefäßversorgung, Ischämiefrühzeichen in der CT und höhere Mengen von verwendeter Urokinase (Brekenfeld et al. 2007), sowie eine Steigerung der Blutungsrate mit vergrößerter DWI-Läsionsgröße (Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie, Singer et al. 2008). Khatri et al. fanden einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Mikrokatheterinjektionen während der intraarteriellen Lyse und einer gesteigerten postinterventionellen Blutungsrate und wiesen auf einen schädigenden Effekt von Kontrastmittel auf die Blut-Hirn-Schranke hin (Khatri et al. 2010). Für das Überleben des Gewebes ist die Reperfusion unerlässlich, doch auch sie wirkt sich mikrobiologisch negativ auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke aus (Khatri et al. 2012).

Ein Zusammenhang zwischen vorbestehenden Erkrankungen und dem Auftreten einer postinterventionellen Blutung ließ sich nicht finden. Lediglich der Anteil von Patienten mit Diabetes mellitus war in der Blutergruppe leicht erhöht gegenüber den Nichtblutern.

Ein hoher Blutglukosewert gilt als Prädiktor für eine Blutung nach intravenöser Lyse (Whiteley et al. 2012), so findet er auch Eingang in die Berechnung einiger Scores zur Berechnung des Blutungsrisikos (Lou et al. 2008, Menon et al. 2012). Auch für die intraarteriellen Rekanalisationsverfahren wurde ein hoher Blutglukosewert als Risikofaktor für eine Blutung identifiziert (Kidwell et al. 2002), wie die Berner Arbeitsgruppe in einer aktuellen Studie beweisen konnte (Arnold et al. 2012). Eine Analyse der PROACT II-Studie konnte einen Zusammenhang zwischen einem Blutglukosewert von  $>200$  mg/dl und dem häufigeren Auftreten einer postinterventionellen Blutung feststellen (Kase et al. 2001). Gesteigerte Blutglukose hat nicht nur einen weiteren schädigenden Effekt auf die ischämisch gestörte Blut-Hirn-Schranke, sondern auch auf die Mikrozirkulation. Diese wird bei ohnehin schon gemindertem Blutfluss weiter erschwert und vergrößert somit das Ausmaß des Infarktareals, das für Blutaustritt nach Reperfusion gefährdet ist. Eine erneute Untersuchung zum Einfluss von Blutglukose auf die postinterventionelle Blutungsrate, bestehend aus anamnestisch erfragtem Diabetes mellitus und laborchemischer Bestimmung von aktueller Blutglukose und Langzeitwerten, wäre wünschenswert.

### 5.3.1 Bridginglyse

Die Verwendung von intravenöser Bridginglyse spielte in Bezug auf die Blutungsrate keine Rolle. Dieses Ergebnis bestätigte die bisher durchgeführten Untersuchungen an großen Patientenkollektiven zur Bridginglyse: Sie gilt als effektiv und sicher in Hinblick auf die postinterventionelle intrazerebrale Blutung (Mazighi et al. 2012, Wolfe et al. 2008). Die Betrachtung des Einflusses der Bridginglyse innerhalb der einzelnen Behandlungsverfahren untermauert die These, dass die Verwendung von Bridginglyse sogar zu einer verminderten Blutungsrate führt im Vergleich zu intraarteriell angewandtem Lysat: Mit statistischer Relevanz überwog bei der rein mechanischen Rekanalisation die Zahl der Patienten, die eine Bridginglyse erhielten, die Patientenzahl ohne Bridginglyse. Bei dieser Gruppe fanden sich die geringsten Blutungsraten. Bei den anderen Behandlungsarmen überwog der Patientenanteil ohne Bridginglyse. Trotzdem traten in diesen Gruppen häufiger postinterventionelle Blutungen auf. Weiterhin ist es sehr interessant, dass bei der rein mechanischen Rekana-

lisation sogar die größten Mengen an intravenösem rtPA präinterventionell verabreicht wurden. Dass dies ohne Erhöhung der Blutungsrate einherging, bestätigt die dosisunabhängige Sicherheit der Bridginglyse. Pathophysiologisch liegt dem wahrscheinlich zugrunde, dass nach Anwendung der Bridginglyse der Thrombus angedaut und verkleinert ist. Die mechanische Extraktion des Thrombus ist leichter und durch weniger Manipulationen erreichbar, und weniger gewebeschädigendes rtPA muss intraarteriell in das ischämisch verletzte Gewebe appliziert werden.

### **5.3.2 Rekanalisationszeit**

In dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Rekanalisationszeit und der Entstehung einer postinterventionellen Blutung. Es ließ sich ein Hinweis dafür finden, dass die Rekanalisationszeit eine Auswirkung auf das Outcome hat, so zeigte die Behandlungsgruppe mit der Kombinationstherapie die kürzeste Rekanalisationszeit und das beste funktionelle Outcome. Damit bestätigt die vorliegende Untersuchung aktuelle Ergebnisse von Dorado et al., die einen Zusammenhang zwischen dem Rekanalisationszeitfenster und dem Outcome nach intravenöser Lyse finden konnten, aber keine gesteigerte Blutungsrate (Dorado et al. 2012).

### **5.3.3 Rekanalisationserfolg**

Eine 2007 von Rha und Saver durchgeführte, große Metaanalyse von 53 Studien, die die intravenöse und intraarterielle Lyse nach Schlaganfall untersuchte, zeigte eine starke Korrelation zwischen dem Rekanalisationserfolg und dem Outcome der Schlaganfallpatienten (Rha und Saver 2007). Obwohl eine Blutung nur im reperfundierten Gefäß stattfinden kann, waren die Blutungsraten in dieser Metaanalyse bei erfolgreich reperfundierten Patienten gleich hoch wie bei erfolglosen Rekanalisationen. Kidwell et al. konnten 2002 einen Trend für mehr hämorrhagische Transformationen bei nicht rekanalisierten Patienten versus rekanalisierten und teilweise rekanalisierten finden, wobei deren Definition von „hämorrhagischer Transformation“ jegliche in der CT sichtbare Hyperdensität, die als Blut interpretierbar war, einschloss. Sie schlussfolgerten daraus, dass die Schwere und Dauer der Ischämie Prädiktoren für eine postinterventionelle Blutung sind (Kidwell et al. 2002). In der vorliegenden Studie konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen erfolgreicher bzw. erfolgloser Rekanalisation und der Blutungsrate gefunden



werden. Interessant ist jedoch, dass in der Gruppe der Kombinationstherapie der Anteil erfolgreich rekanalisierter Patienten mit 57% am größten war, innerhalb der eigenen Behandlungsgruppe und verglichen mit den anderen beiden Behandlungsgruppen. Diese Behandlungsgruppe hatte jedoch die höchste Blutungsrate. In der Behandlungsgruppe der rein mechanischen Rekanalisation fand sich nur bei 42% ein Behandlungserfolg, genauso oft wie ein Teilerfolg. Diese Gruppe hatte die geringste Blutungsrate. Dies soll im Umkehrschluss nicht bedeuten, dass eine erfolgreiche Rekanalisation nicht anzustreben ist, sondern nur, dass der positive Behandlungserfolg eine folgende Blutung nicht verhindert, sie vielmehr durch den hohen lokalen Perfusionsdruck begünstigt. Hier sei auf die positive Wirkung des Rekanalisationserfolgs auf das Outcome hingewiesen, auf das später genauer eingegangen wird.

## **5.4 Vergleich der Anwendung unterschiedlicher Behandlungsverfahren**

### **5.4.1 Devicetyp**

Kleine Studien zeigen geringe Blutungsraten für die untersuchten Devices, so ermittelten Struffert et al. in einer Penumbra-Studie mit einer Patientenzahl von  $n = 15$  eine Blutungsrate von 0% (Struffert et al. 2009). Steigende Patientenzahlen zeigen höhere Blutungsraten, so wie die Penumbra-Studie von Menon et al. mit  $n = 27$  eine Blutungsrate von 7,4% (Menon et al. 2011) und der Penumbra Pivotal Stroke Trial mit  $n = 125$  eine Blutungsrate von 11,2%. In der vorliegenden Studie betrug die Patientenanzahl nur für das Penumbra-Device  $n = 56$  mit einer Blutungsrate von 8,9%. Dies ist ein zusätzlicher Indikator dafür, dass weitere Studien mit größerer Fallzahl durchgeführt werden müssen, um die genaue Größenordnung der Blutungsraten, und damit die Sicherheit der Behandlungsverfahren, zu finden.

Für das Solitaire-Device ist die Studienlage noch sehr spärlich aufgrund der relativen Neuheit der Deviceeinführung (2009). Es existieren bisher, bis auf eine Ausnahme, nur Single-Center-Studien mit geringer Fallzahl und den unterschiedlichsten Zahlen bezüglich der Blutungsrate. So beobachteten Roth et al. in einer Studie mit 22 Solitaire-Device behandelten Patienten bei zweien (9%) eine symptomatische postinterventionelle Blutung (Roth et al. 2010). Castaño et al. beobachteten eine Blutungsrate von 10% bei 20 untersuchten Patienten (Castaño et al. 2010), Menon et al. fanden bei 7,3% von 14 behandelten

Patienten eine parenchymale Blutung post interventionem (Menon et al. 2012). Eine etwas größere Studie aus Frankreich an 36 Patienten zeigte eine Blutungsrate von 8,3% (Soize et al. 2013). Die einzige multizentrische, retrospektive Solitaire-Studie mit einer großen Patientenanzahl (n = 141) zeigte eine Blutungsrate von 4% (Dávalos et al. 2012). Auch hier sei darauf hingewiesen, dass große, randomisierte, prospektive und multizentrische Studien, die das Solitaire-Device untersuchen, noch ausstehen.

## 5.5 Outcome

Eine große finnische Studie, die von 1995 bis 2008 etwa 11.000 Schlaganfallpatienten mit intravenöser Lyse prospektiv untersuchte, konnte eine Assoziation zwischen der postinterventionellen Blutung und schlechtem bis fatalem Outcome nachweisen (Strbian et al. 2011). Auch in dieser Studie wurde wieder das Problem der Definitionen evident: So differierten die dort erhobenen Blutungsraten erheblich bei unterschiedlich angewandten Definitionen (z.B. SITS-Kriterien versus NINDS-Kriterien). Bei Anwendung der SITS-Kriterien (sichtbare Blutung auf dem nach 22 bis 36 Stunden post interventionem durchgeführten CT-Bild mit Verschlechterung des NIHSS von  $\geq 4$  Punkten), die denen in der vorliegenden Studie verwendeten am nächsten kamen, wurden in der von Strbian durchgeführten Untersuchung 21 Patienten mit symptomatischer intrazerebraler Blutung nach Intervention gefunden. Von diesen 21 Patienten verstarben 13 (62%) innerhalb der folgenden drei Monate, weitere 6 Patienten (23%) hatten ein schlechtes Outcome mit mRS 4 bis 5. In der vorliegenden Studie waren es 26 Patienten mit postinterventioneller Blutung, von denen 21 verstarben (81%) und die übrigen (19%) ein schlechtes Outcome hatten. Die Assoziationen zwischen symptomatischer Blutung und Outcome waren sowohl für den NIHSS als auch den mRS bei Entlassung in dieser Studie eindeutig. Obwohl die Studie von Strbian et al. die intravenöse Lyse untersuchte, ist sie hier zum Vergleich der Assoziation von Blutung und Outcome geeigneter als die Studien zur intraarteriellen Lyse. PROACT I hatte mit 37 Probanden eine zu geringe Patientenzahl und in PROACT II wurden die Blutungsraten der beiden Gruppen, mit Verum oder Placebo behandelten, verglichen, nicht jedoch das Outcome nach intrazerebraler Blutung. Eine von Lisboa durchgeführte Studienanalyse zur Sicherheit und Effektivität intraarterieller Lyse aus dem Jahr 2002 konnte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Blutung und gesteigerter Mortalitätsrate fest-

stellen. Hier wurden jedoch wieder viele Studien mit vielen unterschiedlichen Definitionen ausgewertet (Lisboa et al. 2002).

Die NIHSS-Werte post interventionem unterschieden sich in den einzelnen Gruppen nicht wesentlich von den Werten, die vor den Interventionen erhoben wurden. Da hier jedoch die postinterventionellen NIHSS-Werte aller Patienten berechnet wurden, auch derer, die eine intrazerebrale Blutung und damit erhebliche Verschlechterungen des NIHSS erlitten, ist insgesamt von einer Verbesserung der neurologischen Zustände der Patienten auszugehen.

Interessanterweise hatte die Gruppe der rein mechanischen Rekanalisation, die die geringste Blutungsrate verzeichnete, trotzdem das schlechteste Outcome mit einem postinterventionellen NIHSS-Mittelwert von 23 Punkten. Die vorliegende Studie zeigte also, dass eine symptomatische postinterventionelle Blutung zwar ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome ist, dass jedoch das Rekanalisationsverfahren, welches geringe Blutungsraten aufweist, insgesamt nicht zu den erstrebenswertesten Outcomes führt.

Obwohl der Vergleich der einzelnen Behandlungsgruppen schwierig ist wegen fehlender Standardisierung der Behandlungsregimes, lassen sich Hinweise dafür finden, dass die Kombinationstherapie aus intraarterieller Lyse und mechanischer Rekanalisation der vielversprechendste Behandlungsweg ist.

Da in die Berechnung des Outcomes die Daten aller Patienten einfließen, also auch jener, die bereits mit NIHSS-Werten  $> 25$  präsentiert wurden, und auch jener, die eine postinterventionelle Blutung erlitten, wurde das allgemeine Outcome zu schlechteren Werten verzerrt. Für Patienten mit Ausgangs-NIHSS-Werten  $< 20$  ließen sich zum Teil hervorragende Therapieergebnisse mit der Kombinationstherapie erzielen (mRS 0 bis 2). Sie führte trotz einer erhöhten Blutungsrate zu mehr Rekanalisationserfolgen und besserem Outcome verglichen mit alleiniger intraarterieller Lyse oder mechanischer Rekanalisation.

## 5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Bei allen Überlegungen zur Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss die Berücksichtigung der Patientenselektion hervorgehoben werden. Die Patienten, deren Daten hier ausgewertet wurden, entsprachen nicht dem allgemeinen Durchschnitt von Schlaganfallpatienten. Sie wurden wegen besonders schweren Schlaganfällen im spezialisierten neuroradiologischen Zentrum am Universitätsklinikum Homburg (Saar) endovaskulär behandelt. Der Ausgangs-NIHSS (Median 18) dieser Gruppe lag sogar über dem höchsten bisher in einer Studie ermittelten von PROACT II (Median 17, Furlan et al. 1999). Außerdem wurden viele Patienten außerhalb des für die intravenöse Lyse empfohlenen Zeitfensters von 4,5 Stunden präsentiert. Zusätzlich hatten die Patienten noch andere Kontraindikationen für die intravenöse Lyse, wie Patientenalter unter 18 und über 80 Jahre, Blutdruck- und Stoffwechselentgleisungen (v.a. Blutzucker), sowie kurz zurückliegende Operationen (z.B. Prostatektomie). Es war also von einer erhöhten Blutungsrate und einem allgemein schlechteren Outcome auszugehen, die primär dem bias by selection geschuldet sind.

In Anbetracht der Tatsache, dass der vorliegenden Studie Daten von Patienten zugrunde lagen, die initial mit schwersten ischämischen Schlaganfällen präsentiert wurden und für die Standardtherapie, die intravenöse Lyse, nicht in Frage kamen, ließen sich in Einzelfällen hervorragende Therapieergebnisse für die Patienten durch die endovaskulären Behandlungsmethoden erreichen. Auch ohne postinterventionelle Blutung verstarben viele Patienten an ihrem schweren Schlaganfall. Deren Prognose wäre ohne Therapie infaust gewesen. Dem gegenüber gestellt seien Patienten, die mit einem Ausgangs-NIHSS von 16 vorgestellt wurden und nach der endovaskulären Therapie symptomfrei entlassen werden konnten. Ohne die Möglichkeiten der intraarteriellen Behandlungsmethoden hätte für diese Patienten bei Kontraindikationen gegen die intravenöse Lyse überhaupt kein Therapieansatz zur Verfügung gestanden. Insofern bleiben die Ergebnisse der intraarteriellen Lyse und mechanischen Rekanalisation bahnbrechend und vielversprechend, trotz gesteigerter postinterventioneller Blutungsraten.

Insgesamt konnte die vorliegende Studie mit einer relativ großen Patientenzahl einem orientierenden Überblick über die Datenlage zur postinterventionellen Blutung und den

einzelnen Rekanalisationsverfahren dienen. Ihre Limitationen sind die Retrospektive, mit der Datenlücken und Ungenauigkeiten der Befundinterpretation einhergehen. Es fehlten eine Kontrollgruppe und Randomisierung und die Untersuchung war auf ein Untersuchungszentrum beschränkt. Eine prospektive, kontrollierte und randomisierte Studie mit den neuen Devices kombiniert mit definierter intraarterieller Lyse wäre aktuell von großem Interesse.

Ebenso von Bedeutung sind weitere Studien zur medikamentösen Protektion der Blut-Hirnschranke. Durch steigendes Verständnis der biochemischen Vorgänge, die nach zerebraler Ischämie auftreten und begünstigend auf die Entstehung einer Blutung wirken, wächst die Bedeutung dieser Therapieansätze, die mit den endovaskulären Behandlungsmethoden kombiniert werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abou-Chebl A (2010) Endovascular treatment of acute ischemic stroke may be safely performed with no time window limit in appropriately selected patients. *Stroke* 41: 1996-2000
2. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D et al. (1993) Classification of subtype of acute ischemic stroke. *Stroke* 24: 35-41
3. Adams H, Davis P, Leira E, Chang K, Bendixen B, Clarke W et al. (1999) Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53: 126-31
4. Ahlhelm F, Naumann N, Haass A, Grunwald I, Schulte-Altedorneburg G, Faßbender K et al. (2006) Hirninfarkt. *Radiologe* 46: 905-918
5. Aktories K, Förstermann U & Forth W (2006) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier, Urban & Fischer Verlag München, p 547
6. Arnold M, Mattle S, Galimanis A, Kappeler L, Fischer U, Jung S et al. (2012) Impact of admission glucose and diabetes on recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis for ischaemic stroke. *Int J Stroke*, PubMed ID 22973986
7. Banks J & Marotta C (2007) Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 38: 1091-6
8. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz W, Bozzao L, Bluhmki E et al. (2001) Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue. *Stroke* 32: 1330-5
9. Berlit P (2011) Klinische Neurologie. Springer, Berlin Heidelberg
10. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, Watson T, Goyal M, Demchuk AM (2010) Low Rates of Acute Recanalization With Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke. *Stroke* 41: 2254-2258
11. Brekenfeld C, Remonda L, Nedeltchev K, Arnold M, Mattle H, Fischer U et al. (2007) Symptomatic intracranial haemorrhage after intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke: assessment of 294 patients treated with urokinase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 280-5
12. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la Ossa N et al. (2010) Mechanical thrombectomy with the Solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* 41: 1836-40

13. Dávalos A, Pereira V, Chapot R, Bonafé A, Andersson T, Gralla J et al. (2012) Retrospective multicenter study of Solitaire FR for revascularization in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 43: 2699-705
14. Del Zoppo G, Higashida R, Furlan A, Pessin M, Rowley H & Gent M (1998) PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke* 29: 4-11
15. Del Zoppo G, von Kummer R & Hamann G (1998) Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 1–9
16. Dorado L, Castaño C, Millán M, Aleu A, de la Ossa NP, Gomis M, López-Cancio E, Vivas E, Rodriguez-Campello A, Castellanos M, Dávalos A (2013) Hemorrhagic Risk of Emergent Endovascular Treatment Plus Stenting in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, PubMed ID 23352679
17. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo G, Larrue V, Lesaffre E et al. (1999) Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke* 30: 2280-4
18. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. (1999) Intraarterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA* 282: 2003-11
19. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick J et al. (2004) Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rtPA stroke trials. *Lancet* 363: 768-74
20. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359: 1317-29
21. Hacke W (2010) *Neurologie*. Springer, Berlin Heidelberg
22. Hamann G (1997) Der akute Hirninfarkt: Pathophysiologie und moderne Therapiekonzepte. *Radiologe* 37: 843-852
23. Harrer J, Nedelmann M, Eyding J, Ritter M, Schminke U, Schulte-Altdorneburg G et al. (2012) Sonographic diagnostics in neurological emergency and intensive care medicine. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, PubMed ID 23070330

24. Heiss W (1992) Experimental Evidence of Ischemic Thresholds and Functional Recovery. *Stroke* 23: 1668-72
26. IMS Study Investigators (2006) Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study. *Stroke* 37: 847-51
25. IMS II Trial Investigators (2007) The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 38: 2127-2135
27. Jansen O & Brückmann H (2011) Interventionelle Therapie des Schlaganfalls. Thieme, Stuttgart
28. Kase C, Furlan A, Wechsler L, Higashida R, Rowley H, Hart R et al. (2001) Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. *Neurology* 57: 1603-1610
29. Kasner S, Chalela J, Luciano J, Cucchiara B, Raps E, McGarvey M et al. (1999) Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke* 30: 1534-7
30. Khatri P, Wechsler L & Broderick J (2007) Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke* 38: 431-440
31. Khatri R, Khatri P, Khoury J, Broderick J, Carrozzella J & Tomsick T (2010) Microcatheter contrast injections during intra-arterial thrombolysis increase intracranial hemorrhage risk. *J NeuroIntervent Surg* 2: 115-119
32. Khatri R, McKinney A, Swenson B & Janardhan V (2012) Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 79: 52-7
33. Kidwell C, Saver J, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G et al. (2002) Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 33: 717-24
34. Kidwell C, Latour L, Saver J, Alger J, Starkman S, Duckwiler G et al. (2008) Thrombolytic toxicity: blood brain barrier disruption in human ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 25: 338-43
35. Kreusch A, Psychogios M & Knauth M (2012) Techniques and Results- Penumbra Aspiration Catheter. *Tech Vasc Interventional Rad* 15: 53-59
36. Larrue V, von Kummer R, Müller A & Bluhmki E (2001) Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 32: 438-41



37. Lees K, Bluhmki E, von Kummer R, Brott T, Toni D, Grotta J et al. (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375: 1695-703
38. Leitlinien der DGN (2012) Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, [www.dgn.org](http://www.dgn.org)
39. Lisboa R, Jovanovic B & Alberts M (2002) Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 33: 2866-71
40. Lo E, Dalkara T & Moskowitz M (2003) Mechanisms, Challenges and Opportunities in Stroke. *Nat Rev Neurosci* 4: 399-415
41. Lou M, Safda A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L et al. (2008) The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 71: 1417-23
42. Madhani J, Movsowitz H & Kotler M. (1993) Tissue plasminogen activator (t-PA). *Ther Drug Monit*, 15, 546-51
43. Mazighi M, Meseguer E, Labreuche J & Amarenco P (2012) Bridging Therapy in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Stroke* 43: 1302-1308
44. Menon B, Hill M, Eesa M, Modi J, Bhatia R, Wong J et al. (2011). Initial experience with the Penumbra Stroke System for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 53: 261-6
45. Menon B, Kochar P, Ah-Seng A, Almekhlafi M, Modi J, Wong J et al. (2012) Initial experience with a self-expanding retrievable stent for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* 54: 147-54
46. Menon B, Saver J, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson D et al. (2012) Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke* 43: 2293-9
47. Mokin M, Kan P, Kass-Hout T, Aba A, Dumont T, Snyder K et al. (2012) Intracerebral hemorrhage secondary to intravenous and endovascular intraarterial revascularization therapies in acute ischemic stroke: an update on risk factors, predictors, and management. *Neurosurg Focus* 32: E2
48. Mumenthaler M & Mattle H (2008) Neurologie. Thieme, Stuttgart
49. Natarajan S, Snyder K, Siddiqui A, Ionita C, Hopkins L & Levy E (2009) Safety and effectiveness of endovascular therapy after 8 hours of acute ischemic stroke onset and wake-up strokes. *Stroke* 40: 3269-74

50. O' Brien M (1994) The Window of Opportunity for the treatment of Cerebral Ischemia. In Hartmann, Yatsu & Kuschinsky (eds) Cerebral Ischemia and Basic Mechanisms. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, pp 2-3
51. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, Taki W, Takahashi A, Nemoto S et al. (2007) Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 38: 2633-9
52. Papanagiotou P, Roth C, Walter S, Behnke S, Politi M, Fassbender K et al. (2010) Treatment of Acute Cerebral Artery Occlusion With a Fully Recoverable Intracranial Stent, A New Technique. *Circulation* 121: 2605-2606.
53. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009) The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* 40: 2761-8
54. Rha J & Saver J (2007) The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. *Stroke* 38: 967-973
55. Riedel C, Zimmermann P, Jensen- Kondering U, Stingele R, Deuschl G & Jansen O (2011) The Importance of Size, Successful Recanalization by Intravenous Thrombolysis in Acute Anterior Stroke Depends on Thrombus Length. *Stroke* 42: 1775-1777
56. Ringleb P, Schellinger P & Hacke W (2008) Leitlinien zum Managment von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA der Europäischen Schlaganfallorganisation 2008. *Nervenarzt* 79: 936-957
57. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C et al. (2010) Stent-Assisted Mechanical Recalazation for Treatment of Acute Intracerebral Artery Occlusions. *Stroke* 41: 2559-2567
58. Saposnik G, Guzik A, Reeves M, Ovbiagele B & Johnston S (2012) Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology* 80: 21-28
59. Schellinger P, Ringleb P, & Hacke W (2008) Leitlinien zum Managment von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA der Europäischen Schlaganfallorganisation 2008. *Nervenarzt* 79: 1180-1202
60. Schwab S, Krieger D, Müllges W, Hamann G, & Hacke W (1999) Neurologische Intensivmedizin. Springer, Berlin Heidelberg, p 352
61. Singer O, Berkefeld J, Lorenz MW, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG et al. (2008) Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 63: 52-60

62. Singer O, Berkefeld J, Lorenz M, Fiehler J, Albers G, Lansberg M et al. (2009) Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *Cerebrovasc Dis.* 27: 368-74
63. Smith W, Sung G, Starkman S, Saver J, Kidwell C, Gobin Y et al. (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* 36: 1432-8
64. Smith W, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind D et al. (2008) Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 39: 1205-12
65. Soize S, Kadziolka K, Estrade L, Serre I, Bakchine S & Pierot L (2013) Mechanical Thrombectomy in AcuteStroke: Prospective Pilot Trial of the Solitaire FR Device while Under Conscious Sedation. *Am Journal of Neurology* 10.3174/ajnr.A3200
66. Statistisches Bundesamt (2009) Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Wiesbaden, [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
67. Statistisches Bundesamt (2012) Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998) Bonn, [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
68. Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, Pitkäniemi J, Putaala J, Salonen O et al. (2011) Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology* 77: 341-8
69. Struffert T, Ruffing S & Reith W (2005) Intraarterielle Lyse der A. cerebri media: Ein Überblick. *Radiologe* 45: 439-447
70. Struffert T, Köhrmann M, Engelhorn T, Nowe T, Richter G, Schellinger P et al. (2009) Penumbra Stroke System as an "add-on" for the treatment of large vessel occlusive disease following thrombolysis: first results. *Eur Radiol.* 19: 2286-93
71. The NINDS and Stroke rtPA Stroke Study Group (1995) Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 333: 1581-1588
72. The NINDS t-PA Stroke Study Group (1997) Intracerebral Hemorrhage After Intravenous t-PA Therapy for Ischemic Stroke. *Stroke* 28: 2109-2118
73. Thomalla G, Sobesky J, Köhrmann M, Fiebach J, Fiehler J, Weber O et al (2007) Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke* 38: 313-8
74. Trenkler J (2008) Der akute ischämische Schlaganfall. *Radiologe* 48: 457-473
75. Trepel M (2011) Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Urban & Fischer, München

- 
76. Whiteley W, Slot K, Fernandes P, Sandercock P & Wardlaw J (2012) Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 43: 2904-9
  77. Wolfe T, Suarez J, Tarr R, Welter E, Landis D, Sunshine J et al. (2008) Comparison of combined venous and arterial thrombolysis with primary arterial therapy using recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 17: 121-8
  78. Yilmaz U & Reith W (2012) Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. *Radiologe* 52: 375-385

## 7. Anhang

### 7.1 Die NIH Stroke Scale

1a	<b>Bewusstseinslage (Vigilanz)</b>	<p>(0) Wach, unmittelbar antwortend.          (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen.          (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen.          (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe.</p> <p>Anmerkung: bei Koma erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.</p>
1b	<b>Orientierung</b>	<p>Frage nach Monat und Alter          (0) beide Fragen richtig beantwortet.          (1) eine Frage richtig beantwortet.          (2) keine Frage richtig beantwortet.</p>
1c	<b>Befolgung von Aufforderungen</b>	<p>Aufforderung, die Augen und die nicht paretische Hand zu öffnen und zu schließen          (0) beide Aufforderungen richtig befolgt.          (1) eine Aufforderung richtig befolgt.          (2) keine Aufforderung richtig befolgt.</p>
2	<b>Blickbewegungen (Oculomotorik)</b>	<p>(0) Normal.          (1) Partielle Blickparese = wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht (e. g. Augenmuskelparese). Auch bei unzureichender Kooperation 1 Punkt.          (2) Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des oculocephalen Reflexes nicht überwunden werden kann.</p>
3	<b>Gesichtsfeld</b>	<p>(0) keine Einschränkung.          (1) partielle Hemianopsie.          (2) komplette Hemianopsie.          (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder corticale Blindheit).</p> <p>Anmerkung: Bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte.</p>
4	<b>Facialisparese</b>	<p>(0) Normal.          (1) gering (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln).          (2) partiell (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts).          (3) vollständig auf einer oder beiden Seiten (fehlende Bewegungen unterer und oberer Teil des Gesichts).</p>
5	<b>Motorik Arme getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese</b>	<p>(0) kein Absinken (der Arm wird über 10 Sekunden in der Position gehalten).          (1) Absinken (der Arm wird zunächst bei 90°/45° gehalten, sinkt aber im Verlauf von 10 Sek. ab).          (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich (der Arm kann die 90°/45° Position nicht erreichen oder halten, sinkt auf die Liegefläche ab, kann aber gegen Schwerkraft angehoben werden).          (3) Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, der Arm fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.          (4) Keine Bewegung.</p> <p>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Punkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.</p>

6	<b>Motorik Beine getrennt für links und rechts z. B. bei Tetraparese</b>	<p>(0) Kein Absinken (das Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position).  (1) Absinken (das Bein sinkt am Ende der 5-Sekundenperiode, berührt aber die Liegefläche nicht).  (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft (das Bein sinkt binnen 5 Sek. auf die Liegefläche ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden).  (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, das Bein fällt nach passivem Anheben sofort auf die Liegefläche.  (4) Keine Bewegung.</p> <p>Anmerkung: bei Amputation oder Gelenkversteif. 0 Punkte; bei Plegie erhält Skala 7 (Extremitätenataxie) 0 Punkte.</p>
7	<b>Extremitätenataxie</b>	<p>(0) fehlend.  (1) in einer Extremität vorhanden.  (2) in zwei Extremitäten vorhanden.</p> <p>Anmerkung: wird bei Verständigungsschwierigkeiten oder Plegie als fehlend (0 Punkte) gewertet, wird bei Angabe von Koma (s. Skala 1a) als fehlend (0 Punkte) gewertet.</p>
8	<b>Sensibilität</b>	<p>(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust.  (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als stumpf, oder er nimmt diese nur als Berührung wahr.  (2) Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.</p>
9	<b>Sprache</b>	<p>(0) normal; keine Aphasie.  (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung schwierig bis unmöglich.  (2) Schwere Aphasie; die Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Untersucher muss das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Untersucher trägt im Wesentlichen die Kommunikation.  (3) Stumm, globale Aphasie; Sprachproduktion oder Sprachverständnis nicht verwertbar (auch bei Koma).</p>
10	<b>Dysarthrie</b>	<p>(0) Normal.  (1) Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Worte verwaschen und kann nur mit Schwierigkeiten verstanden werden.  (2) Schwer, anarthrisch; die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie.</p> <p>Anmerkung: Bei Intubation o. ä. 0 Punkte</p>
11	<b>Neglect</b>	<p>(0) Keine Abnormalität.  (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten.  (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes.</p> <p>Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit 0 Punkte</p>

## 7.2 Die modified Rankin Scale

Punkte	
<b>0</b>	Keine Symptome.
<b>1</b>	Keine signifikante Behinderung trotz Symptomen: Kann alle täglichen Aktivitäten ausführen.
<b>2</b>	Leichte Behinderung: unfähig, alle vorgängigen Aktivitäten auszuführen, kann aber ohne Unterstützung sich selber versorgen.
<b>3</b>	Moderate Behinderung: braucht Hilfe, kann aber selbständig laufen.
<b>4</b>	Mittelschwere Behinderung: Kann nicht selbständig laufen, kann sich nicht selber versorgen (Körperpflege).
<b>5</b>	Schwere Behinderung: bettlägerig, inkontinent, braucht konstante Pflege.
<b>6</b>	Tod.

## **8. Danksagung**

Aus Datenschutzgründen wird in dieser Version der Arbeit auf die Danksagung verzichtet.



---

## **9. Lebenslauf**

Aus Datenschutzgründen wird in dieser Version der Arbeit auf den Lebenslauf verzichtet.

